Aus der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
(Leiter: Professor Dr.med. W. Börner)

ZUR PROGNOSE UND VERLAUFSKONTROLLE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Statistische Untersuchungen zur Prognose und radioimmunologische Bestimmungen von hTg und hCT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karl-Theodor Steurer
aus Ansbach

Würzburg, den 2. Juli 1981

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
(Leiter: Professor Dr.med. W. Börner)

ZUR PROGNOSE UND VERLAUFSKONTROLLE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Statistische Untersuchungen zur Prognose und radioimmunologische Bestimmungen von hTg und hCT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karl-Theodor Steurer
aus Ansbach

Würzburg, den 2. Juli 1981

Referent:	Professor Dr.med. W. Börner
Korreferent:	Professor Dr.med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG Epidemiologie, Pathohistologie und Pathophysiologie des Schilddrüsenkarzinoms	1
2.	PROGNOSE DES SCHILDDRÜSEN-KARZINOMS	4
2.1	STATISTISCHE METHODEN	4
2.1.1	"life table" oder "actuarial" Methode	4
2.1.2	Berechnung der Überlebensraten eines alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichskollektivs	5
2.1.3	Statistischer Vergleich der Überlebensraten	5
2.2	UNTERSUCHUNGSGUT	6
2.3	THERAPIESCHEMA, NACHSORGEPROGRAMM	9
2.4	ERGEBNISSE: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VON GESCHLECHT UND HISTOLOGISCHEM TYP	11
2.5	DISKUSSION	15
2.5.1	Einfluß verschiedener Berechnungsverfahren	15
2.5.2	Abhängigkeit vom Erkrankungsverlauf	17
2.5.3	Einfluß von Thyreoidektomie und Radiojodtherapie	18
2.6	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	21
3.	THYREOGLOBULIN IN DER SCHILDDRÜSEN-DIAGNOSTIK	23
3.1	EIGENSCHAFTEN UND BEDEUTUNG DES THYREOGLOBULINS IM STOFFWECHSEL DER SCHILDDRÜSE	23
3.2	AUTO-ANTIKÖRPER GEGEN THYREOGLOBULIN	24
3.3	RADIOIMMUNOLOGISCHER NACHWEIS	25
3.3.1	Thyreoglobulin-Bestimmung	25
3.3.2	Bestimmung der Thyreoglobulin-Autoantikörper	27
3.4	UNTERSUCHUNGSGUT	30
3.4.1	Benigne Schilddrüsenerkrankungen	30
3.4.1.1	Querschnittstudien	30
3.4.1.2	Längsschnittstudie	30

3.4.2	Schilddrüsenmalignome	31
3.4.2.1	Klassifizierung postoperativ nach Histologie, Restgewebe und Metastasen	31
3.4.2.2	Verlaufsbeobachtung	32
3.4.3	Statistischer Vergleich der Kollektive	32
3.5	ERGEBNISSE DER BESTIMMUNG VON THYREOGLOBULIN-AUTOANTIKÖRPERN	32
3.6	ERGEBNISSE DER THYREOGLOBULIN-BESTIMMUNG	33
3.6.1	Präzision des Radioimmunoassay	33
3.6.2	Benigne Schilddrüsenerkrankungen	34
3.6.2.1	Querschnittstudien	34
3.6.2.2	Längsschnittstudie	38
3.6.3	Schilddrüsenmalignome	41
3.6.3.1	Ergebnisse beim differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom	41
3.6.3.2	Spezifität und Sensitivität des Thyreoglobulin-RIA bei der Metastasensuche	43
3.6.3.3	Verlaufsbeobachtung einiger ausgewählter Fälle mit differenziertem Karzinom	44
3.6.4	Einfluß von Geschlecht, Alter und Schilddrüsenhormonen auf den Thyreoglobulin-Spiegel	48
3.7	DISKUSSION	50
3.7.1	Präzision	50
3.7.2	Sensitivität und Normalwerte	51
3.7.3	Benigne Schilddrüsenerkrankungen	52
3.7.4	Schilddrüsenmalignome, insbesondere differenzierte Karzinome	55
3.7.5	Physiologische Schwankungen des hTg-Spiegels	60
3.7.6	Abhängigkeit des hTg-Spiegels von der endogenen TSH-Stimulation	62
3.8	SCHLUSSFOLGERUNGEN	63
4.	S O N D E R F A L L C - Z E L L - K A R Z I N O M	65
4.1	BEDEUTUNG DES KALZITONINS IM STOFFWECHSEL	65
4.2	WEITERE TUMOR-MARKER (CEA etc.)	66
4.3	RADIOIMMUNOLOGISCHER NACHWEIS VON KALZITONIN	66

Seite

4.4	UNTERSUCHUNGSGUT	70
4.5	ERGEBNISSE	70
4.5.1	Präzision	70
4.5.2	Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom	71
4.5.3	Patienten mit C-Zell-Karzinom	75
4.6	DISKUSSION	78
4.7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	83
5.	ZUSAMMENFASSUNG	84
LITERATURVERZEICHNIS		I - XVII

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AK	Antikörper
ANAPL.	anaplastisch
bds	beidseits
CA	Karzinom
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CEA	Carcino-embryonale Antigene
CRF	Corticotropin releasing factor
DIT	Dijodtyrosin
FOLL.	follikulär
hCT	humanes Kalzitonin
hTg	humanes Thyreoglobulin
LATS	Lon acting thyroid stimulator (alte Bezeichnung für TSAb)
LK	Lymphknoten
Meta	Fernmetastasen
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIT	Monojodtyrosin
Op	Operation (Thyreoidektomie)
P	statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PAP.	papillär
Rest	Restschilddrüsengewebe
RIA	Radioimmunoassay
Rö	Röntgen
Szinti	Szintigraphie
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
TRH	Thyreotropin releasing hormone
TSAb	Thyroid-stimulating antibodies
TSH	Thyroid-stimulating hormone
VK	Variationskoeffizient (relative Standardabweichung: $(s/\bar{x}) \cdot 100$)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0152

1. EINLEITUNG

EPIDEMIOLOGIE, PATHOHISTOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

Mit einem Anteil von unter 1 % aller diagnostizierten Krebsfälle stellt das Schilddrüsenmalignom ein seltenes Krankheitsbild dar (55, 111). Besonders wichtig ist die genaue Kenntnis des histologischen Typs, der entscheidenden Einfluß auf Therapieplan und Prognose hat (10, 70).

Beim Schilddrüsenkrebs unterscheiden wir nach der heute anzuwendenden WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren (31, 56) im wesentlichen vier Hauptgruppen:

a) Das papilläre Karzinom zeigt Papillen, fast immer auch follikuläre Strukturen, sog. "Milchglas"-Kerne und die typischen Psammomkörper. Der Tumor metastasiert vorwiegend lymphogen und kann sklerosieren. Er hat die beste Prognose.

b) Der follikuläre Typ sollte keine papillären Anteile enthalten. Er ahmt das Wachstum einer reifen oder sich entwickelnden Schilddrüse nach. Die Tumoren sind aus Follikeln verschiedener Größe oder einer Kombination von Follikeln und Zellsträngen zusammengesetzt. Oxyphile onkozytäre Karzinome und hellzellige Karzinome sind charakteristische Varianten. Die Metastasierung erfolgt über die Blutgefäße, vor allem in Lunge und Skelet. Früher verwendete Untergruppen waren das sog. "metastasierende Adenom", das trabekuläre Karzinom und die "wuchernde Struma Langhans". Die Prognose ist im allgemeinen als gut zu bezeichnen.

c) Das C-Zell-Karzinom (früher "medulläres Karzinom") geht von den parafollikulären C-Zellen (168) aus, enthält oft Amyloid und setzt sich aus spindelförmigen,

polygonalen oder runden Zellen zusammen, die in Haufen, Strängen oder wie Balken angeordnet sind. Es metastasiert häufig in die regionalen Lymphknoten. Fernmetastasen in Lunge, Leber und Skelet sind keine Seltenheit. Die Prognose liegt zwischen der des follikulären und des anaplastischen Typs.

d) Die undifferenzierten (anaplastischen) Karzinome besitzen eine so geringe Differenzierung, daß sie in keine der anderen Gruppen eingereiht werden können. Typisch sind verschieden große spindel-, riesen- oder kleinzellige Anteile. Auch bei vorhandenen differenzierten Gewebsbezirken sollte die Gruppierung in diese Klasse erfolgen. Der anaplastische Krebs ist der aggressivste aller Schilddrüsentumoren, wächst oft lokal destruierend und metastasiert häufig. Die Prognose ist infaust.

Kaum ein Karzinom eines endokrinen Organes zeigt ein so vielfältiges klinisches Verhalten wie das Schilddrüsenkarzinom. Hierfür ist nicht nur der Differenzierungsgrad der Tumorzellen, sondern auch das biologische Verhalten der Zellen verantwortlich (71).

Diese biologische Aktivität kann für die Diagnostik der Schilddrüsentumoren herangezogen werden. Einmal ermöglicht der Jodstoffwechsel und die seléktive Anreicherung von Jod die Darstellung der Schilddrüse im Szintigramm. Zum anderen produzieren die differenzierten Karzinome Thyreoglobulin (15, 50, 81, 84, 98, 132, 135, 157, 159).

Das C-Zell-Karzinom führt zu einem starken Kalzitonin-Anstieg im Blut (21, 87) und kann eine Reihe weiterer Substanzen (65) freisetzen: Histaminase (3, 87), Serotonin (21, 87), CEA (19, 33, 51), ACTH (7, 21, 87), Prostaglandine (87, 169), CRF (7), Prolaktin-stimulierender Faktor (7) und Somatostatin (21). Von Bedeutung ist außerdem, daß das C-Zell-Karzinom in etwa 10 % bis 20 % der Fälle (111) vererblich ist (4, 48, 87, 136, 142) im Rahmen einer mul-

tiplen endokrinen Neoplasie (MEN IIa = SIPPLE-Syndrom bzw. MEN IIb = Syndrom der multiplen Schleimhautneurome).

In der vorliegenden Arbeit werden die Literaturangaben zur Prognose des Schilddrüsenkarzinoms am Patientengut der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit Hilfe statistischer Berechnungen ("life table" Methode) überprüft und vergleichend diskutiert. Weiterhin wird die radioimmunologische Bestimmung von hTg im Serum von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom bzw. von hCT im Serum von Patienten mit C-Zell-Karzinom in ihrer diagnostischen Aussagekraft und prognostischen Bedeutung kritisch dargestellt.

2. PROGNOSE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

2.1 STATISTISCHE METHODEN

2.1.1 "life table" oder "actuarial" Methode

Zur Abschätzung der Prognose des Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit von Geschlecht und histologischem Typ werden nach der "life table" oder "actuarial" Methode (6, 24, 34, 89, 163) berechnete Überlebenskurven verwendet. Diese Überlebensraten werden denen alters- und geschlechts-angepaßter Vergleichskollektive gegenübergestellt und mittels geeigneter statistischer Verfahren verglichen (116).

Bei der Beobachtung des Verlaufs insbesondere seltener chronischer oder maligner Erkrankungen können im allgemeinen nicht sämtliche Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum verfolgt werden. Da der Eintritt der Patienten in die Studie meist nicht gleichzeitig erfolgt, ergibt sich die Frage, ob z.B. zur Angabe von 5-Jahres-Überlebenszeiten Patienten berücksichtigt werden dürfen, die nicht volle 5 Jahre unter Beobachtung standen ("unvollständige Beobachtung"). Weiterhin stellt sich das Problem, wie die Daten von Patienten zu verwerten sind, die während der Nachsorge "außer Überwachung" gerieten.

Die "life table" Methode erlaubt die Berücksichtigung "unvollständig beobachteter" oder "außer Überwachung geratener" Patienten. Dabei sollte der Anteil der letztgenannten möglichst niedrig (<10 %) gehalten werden (24). Da die gesamte Überlebensinformation bis zum Ende der Studie verwertet werden kann, d.h. auch Patienten, die nur 4, 3, 2 oder sogar nur 1 Jahr(e) unter Beobachtung standen, erhöht sich über die größere Fallzahl die statistische Zuverlässigkeit der abgeleiteten prognostischen Aussage. Ein weiterer Vorteil ist, daß auch Patienten,

die "außer Überwachung" gerieten, in die Berechnung miteinbezogen werden können. Hier wird davon ausgegangen, daß nach dem letzten Kontakt die Lebenserwartung nicht weiter verfolgter Patienten der Lebenserwartung der Patienten entspricht, die unter Überwachung blieben (116).

2.1.2 Berechnung der Überlebensraten eines alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichskollektivs

Den nach der "life table" Methode über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung berechneten Überlebensraten der Schilddrüsenkarzinom-Patienten werden die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten eines alters- und geschlechtsangepaßten Kollektivs aus der Gesamtbevölkerung gegenübergestellt. Hierzu wurden den Sterbetafeln des Statistischen Jahrbuches der BRD, Ausgabe 1978 (139) die geschlechtsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Erhebung von 1974/76 entnommen und hiermit entsprechend der Altersverteilung der Karzinom-Patienten gewichtete Mittelwerte gebildet. Da die Mortalität für das Schilddrüsenkarzinom in der Normalbevölkerung sehr gering ist, wird die Gesamtmortalität nur vernachlässigbar beeinflußt (55, 111). Diese Annahme rechtfertigt die Berechnung von 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten eines Vergleichskollektivs nach den Sterbetafeln des Statistischen Jahrbuches (6, 24).

2.1.3 Statistischer Vergleich der Überlebensraten

Zur statistischen Prüfung eventuell vorhandener Unterschiede können zum einen nach CUTLER und EDERER (24) berechnete Standardabweichungen der Überlebensraten, zum anderen der statistische Test nach SMIRNOFF (163) herangezogen werden. Die Prüfgröße λ des SMIRNOFF-Tests berechnet sich nach:

$$\lambda = \max \left| \hat{p}_x^{(1)} - \hat{p}_x^{(2)} \right| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad \text{(Erklärung s. Tab. 5)}$$

$$\text{mit} \quad n_1 = n_o^{(1)} - \sum u_x \quad \text{und} \quad n_2 = n_o^{(2)} - \sum u_x$$

Beim Vergleich mit den Normalkollektiven kann für eine große Normalpopulation näherungsweise $n_1 \approx \infty$ gelten (164).
So vereinfacht sich obige Formel zu

$$\lambda = \max \left| \hat{p}_x^{(1)} - \hat{p}_x^{(2)} \right| \cdot \sqrt{n_2}$$

Dabei bedeutet (1) Stichprobe 1, (2) Stichprobe 2.

Kritische Werte von λ zu bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

λ	α
1, 36	0,05
1, 63	0,01
1, 95	0,001

2.2 UNTERSUCHUNGSGUT

In dieser Studie sind 229 Patienten enthalten, die der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in den letzten 10 Jahren zur Nachbehandlung nach der Thyreoidektomie überwiesen wurden. Die histologische Klassifikation erfolgte nach den oben genannten Richtlinien der WHO von 1974 (56).

Die Altersverteilung der Karzinom-Patienten zeigt den von BÖRNER et al. (10) veröffentlichten Verlauf. Die Häufigkeit der Schilddrüsenmalignome nimmt mit dem Alter zu. Bei den jüngeren Patienten überwiegen relativ die papillären, bei

den älteren die anaplastischen und follikulären Karzinome (10).

Um bei den differenzierten Karzinomen ein einheitliches Patientengut zu erhalten, wurden die nicht mit Radiojod behandelten Fälle (n = 14) nicht in die statistische Analyse einbezogen.

Tab. 1 gibt die Geschlechtsverteilung und das mittlere Lebensalter der Patienten in Abhängigkeit vom Tumortyp wieder.

			papillär	follikulär	anaplastisch
♀	Alter (Jahre)	$\tilde{x}$	42	48	59
		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	42,0 ± 2,4	47,2 ± 1,7	58,8 ± 2,5
	n		50	93	24
♂	Alter (Jahre)	$\tilde{x}$	41	50	64
		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	39,8 ± 4,0	47,3 ± 2,7	57,8 ± 3,4
	n		13	36	13

Tab. 1: Häufigkeit, mittleres Alter (Median $\tilde{x}$ und Stichprobenmittel $\bar{x}$ mit mittlerem Fehler des Stichprobenmittels $s_{\bar{x}}$) der verschiedenen histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms bei 229 Frauen und Männern

Wegen der geringen Patientenzahl und der kurzen Beobachtungszeit mußte aus statistischen Gründen auf eine Berechnung bei den C-Zell-Karzinomen (8 Frauen, 2 Männer) und den sehr seltenen Haemangioendotheliomen und Sarkomen (3 Frauen, 2 Männer) verzichtet werden.

		papillär		follikulär		anaplastisch	
		♀	♂	♀	♂	♀	♂
		n = 50	n = 13	n = 93	n = 36	n = 24	n = 13
Metastasen	regionale LK	12 (24 %)	7 (54 %)	5 (5 %)	1 (3 %)	6 (25 %)	5 (38 %)
	Mediastinum	1	-	1	2	-	-
	Lunge	2	2	10	3	11	7
	Skelet	-	-	6	3	1	2
	Hirn	-	-	-	-	1	1
	(Schleim)haut	-	-	-	-	1	1
	∑ Meta	3 (6 %)	2 (15 %)	17 (17%)	8 (22 %)	11 (46 %)	8 (62 %)

Tab. 2: Lokalisation und Zahl der Patienten mit Metastasen in Abhängigkeit von Geschlecht und histologischem Typ (Mehrfachmetastasen verschiedener Lokalisation bei 5 Patienten gingen in die Prozentzahlen nicht ein)

Eine Einteilung in Patienten mit okkulter, intrathyreoidaler und extrathyreoidaler Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Operation, wie sie WOOLNER (170) vorgenommen hat, ließ sich nicht durchführen.

Im Untersuchungsgut waren bei den differenzierten Karzinomen nur in 6 % bis 22 % Fernmetastasen sicher nachweisbar, während die Mehrzahl der Patienten mit anaplastischem Karzinom Metastasen aufwies (vgl. Tab. 2).

2.3 THERAPIESCHEMA, NACHSORGEPROGRAMM

Nach der radikalen Entfernung der Schilddrüse wurden alle Patienten einem bewährten Therapieplan und Nachsorgeprogramm zugeführt. Differenzierte Karzinome wurden hochdosiert mit Radiojod behandelt, anaplastische meist perkutan bestrahlt. Im Anschluß an die J-131-Therapie wurde jeweils durch das Ganzkörperszintigramm, das mit der Restaktivität der Therapiedosis geschrieben wird (Posttherapie-Scan), die Indikation für eine erneute Radiojodtherapie gestellt. Diese wird so lange durchgeführt, wie noch speichernde Metastasen oder speicherndes Restschilddrüsengewebe nachweisbar sind (10). Der Median der Gesamt-Radiojoddosis lag für papilläre und follikuläre Karzinome bei 170 mCi J-131, wobei allerdings 10 Patienten über 470 mCi erhielten.

Das Standardprogramm der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg zur postoperativen Überwachung der Schilddrüsenkarzinom-Patienten zeigt Tab. 3 (10, 12).

Zeitraum nach Thyreoidektomie	Klinisch/ internistisch	Szintigraphisch	In-vitro-Tests	Röntgenologisch
5 bis 10 Tage	Stadieneinteilung	Szintigramm und Speicherkurve über dem Schilddrüsenrest Ganzkörperszintigramm mit Radiojod Speicheldrüsenfunktionsszintigraphie	Schilddrüsenhormonstatus TRH-Test (ggf. Kalzitonin i.S.)	-
2 bis 3 Wochen	Allgemein-, Lokalbefund	Posttherapie-Scan nach 1. Radiojodtherapie	TRH-Test nach Aufnahme der Schilddrüsenhormon-Therapie Ca- und P-Spiegel i.S.	Thoraxaufnahme
4 bis 5 Monate	Allgemein-, Lokalbefund	Posttherapie-Scan nach 2. Radiojodtherapie	TRH-Test nach Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormon-Therapie Ca- und P-Spiegel i.S. (ggf. Kalzitonin i.S.)	Thoraxaufnahme
9 Monate	Durchuntersuchung	Speicheldrüsenfunktionsszintigramm, Skeletszintigramm	-	-
1 Jahr	Allgemein-, Lokalbefund	Szintigramm Halsbereich und Ganzkörperszintigramm mit Radiojod	TRH-Test nach Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormon-Therapie Ca- und P-Spiegel i.S. (ggf. Kalzitonin i.S.)	Thoraxaufnahme
2 Jahre	Durchuntersuchung	-	TRH-Test unter Schilddrüsenhormon-Therapie Ca- und P-Spiegel i.S. (ggf. Kalzitonin i.S.)	Thoraxaufnahme
3 Jahre	Durchuntersuchung	Szintigramm Halsbereich und Ganzkörperszintigramm mit Radiojod	TRH-Test nach Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormon-Therapie Ca- und P-Spiegel i.S. (ggf. Kalzitonin i.S.)	Thoraxaufnahme
in Abständen von 2 bis 3 Jahren Wiederholung des gesamten Programms einschließlich Skeletszintigramm				

Tab. 3: Standardprogramm der postoperativen Überwachung bei Patienten mit Schilddrüsenmalignom (nach 10)

2.4 ERGEBNISSE: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN IN ABHÄNGIGKEIT VON GESCHLECHT UND HISTOLOGISCHEM TYP

Die Berechnung der zu erwarteten 5-Jahresüberlebensraten eines alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichskollektivs erläutert Tab. 4 für das Beispiel der Patientinnen mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom.

Altersklasse Jahre	absolute Klassenhäufigk. n_j	relative Klassenhäufigk. h_j	Mittl. Alter $\bar{A}$	geschätzte 5-Jahres-Überlebensraten aus Sterbetafeln 1974/76 $\hat{p}_5$ (%)	$\hat{p}_5 \cdot h_j$ (%)
10 - 19	3	0,032	15	$\frac{97501}{97771}$ = 99,72	3,19104
20 - 29	13	0,140	25	$\frac{96928}{97225}$ = 99,69	13,95660
30 - 39	13	0,140	35	$\frac{95908}{96506}$ = 99,38	13,91320
40 - 49	20	0,215	45	$\frac{93421}{94938}$ = 98,40	21,15600
50 - 59	22	0,237	55	$\frac{87876}{91116}$ = 96,44	22,85628
60 - 69	15	0,161	65	$\frac{75107}{83001}$ = 90,49	14,56889
70 - 79	5	0,054	75	$\frac{44888}{62603}$ = 71,70	3,87180
80 - 89	2	0,021	80	$\frac{24806}{44888}$ = 55,26	1,16046
Zusammen	93	1,000	--	---	94,67427

Tab. 4: Berechnung der 5-Jahresüberlebensraten eines alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichskollektivs für die 93 Patientinnen mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

Tab. 5 stellt am Beispiel der Patientinnen mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom den Rechenweg zur Ermittlung der Überlebensraten für die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung dar (116).

x	n_x	d_x	u_x	w_x	$\hat{q}_x$	$\hat{p}_x$	$\hat{P}_x$
0	93	3	6	6	0.034	0.966	0.966
1	78	-	1	12	0	1	0.966
2	65	1	3	18	0.018	0.982	0.949
3	43	1	1	13	0.028	0.972	0.922
4	28	1	2	3	0.039	0.961	0.886
5	22						

Zeichenerklärung:

x vollendetes Jahr nach Diagnosestellung

n_x nach x Jahren Lebende

d_x im Intervall x bis x + 1 Jahre Verstorbene

u_x im Intervall x bis x + 1 Jahre außer Überwachung geratene Patienten

w_x Patienten, die zu Beginn des Intervalls x bis x + 1 Jahre lebten und für die das Abschlußdatum der Studie (30.6.79) im Intervall liegt

$\hat{q}_x$ Sterbewahrscheinlichkeit für das Intervall x bis x + 1 Jahre

$$\hat{q}_x = \frac{d_x}{n_x - (u_x + w_x) / 2}$$

$\hat{p}_x$ Überlebenswahrscheinlichkeit für das Intervall x bis x + 1 Jahre

$$\hat{p}_x = 1 - \hat{q}_x$$

$\hat{P}_x$ kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum x-ten (vollendeten) Jahr nach Diagnosestellung ("x-Jahresüberlebensrate")

$$\hat{P}_x = \hat{p}_0 \cdot \hat{p}_1 \cdot \ldots \hat{p}_x - 1$$

Tab. 5: Berechnung von Überlebenszeiten nach der life table-Methode am Beispiel der 93 Frauen mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

In Abb. 1 sind die auf diese Weise berechneten kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten für Frauen und Männer in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Schilddrüsenkarzinoms dargestellt. Die gestrichelten Linien entsprechen den Überlebensraten der alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichsgruppen (116).

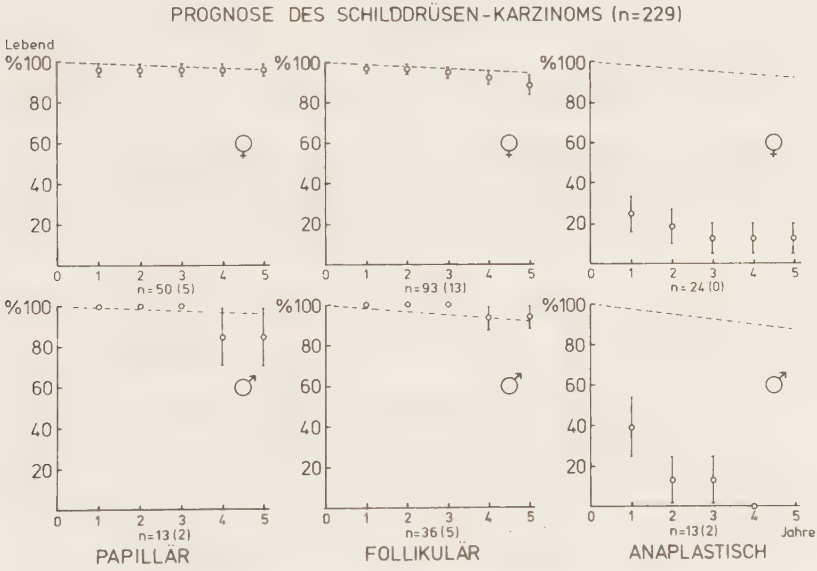

Abb. 1: Überlebenswahrscheinlichkeiten von 229 Frauen und Männern mit Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ (Fehlerbalken: Standardabweichung berechnet nach 24) gestrichelte Linien: Überlebenswahrscheinlichkeiten alters- und geschlechts-angepaßter Vergleichskollektive der Gesamtbevölkerung

Tab. 6 gibt die entsprechenden Zahlenwerte der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten in Prozent an.

5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten %				
		PAP.	FOLL.	ANAPL.
♀	Patienten	96	89	12
	Vergleichsgruppe	96	95	91
♂	Patienten	85	94	0
	Vergleichsgruppe	96	92	87

Tab. 6: 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten der Patientengruppen und der jeweiligen Vergleichskollektive in Abhängigkeit vom Geschlecht und histologischen Typ

Zur Berechnung der Prüfgröße λ beim statistischen Test nach SMIRNOFF (163) seien zwei Beispiele angeführt:

a) Vergleich der Patientinnen mit follikulärem und anaplastischem Karzinom

$n_1 = 93 - 13 = 80$ und $n_2 = 24 - 0 = 24$

$$\lambda = 0{,}827 \cdot \sqrt{\frac{80 \cdot 24}{80 + 24}} = 3{,}553 \quad (P < 0{,}001)$$

b) Vergleich der Patientinnen mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom zum alters- und geschlechts-angepaßten Normalkollektiv

$n_2 = 93 - 13 = 80$

$$\lambda = 0{,}061 \cdot \sqrt{80} = 0{,}546 \quad \text{(nicht signifikant)}$$

Der statistische Vergleich mit diesem Test ergibt nur für das anaplastische Karzinom hochsignifikante Unterschiede der Überlebensraten (jeweils $P < 0{,}001$), sowohl zum berechneten Vergleichskollektiv als auch zum papillären und follikulären Karzinom. In allen anderen Fällen besteht kein statistisch zu sichernder Unterschied. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Frauen und Männern in Abhängigkeit vom jeweiligen histologischen Typ unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

Die schlechte Prognose des anaplastischen Karzinoms wird auch durch die kurzen 50 %-Überlebenszeiten bestätigt. Für Frauen beträgt sie 87 Tage, für Männer 95 Tage (116).

Bei Berechnung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für Frauen und Männer zusammen ergeben sich für das papilläre Karzinom 91 %, für das follikuläre 90 % und für das anaplastische 8 % (vgl. Tab. 7).

2.5 DISKUSSION

2.5.1 Einfluß verschiedener Berechnungsverfahren

Die Prognose der in die Studie aufgenommenen Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom ist als gut zu bezeichnen. Der anaplastische Typ erscheint prognostisch infaust.

In der Literatur finden sich nur wenige auf vergleichbare Weise gewonnene Angaben zur Prognose des Schilddrüsenkarzinoms. Hier sind vor allem die umfangreichen Studien von FRANSSILA (42) und MAZZAFERRI et al. (85) zu nennen. Die von FRANSSILA (42) als relative Überlebensraten (Verhältnis beobachtete/erwartete Überlebenswahrscheinlichkeit) angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten betragen für das papilläre Karzinom 0,83, für das follikuläre 0,54 und für das anaplastische 0,16. Die entsprechenden Wahr-

scheinlichkeiten beim Würzburger Patientengut unterscheiden sich für die differenzierten Karzinome nicht signifikant von 1. Die Prognose der eigenen Patienten mit follikulärem Karzinom ist damit deutlich besser (116). MAZZAFERRI et al. (85) berechneten nach der "life table" Methode für das papilläre Karzinom eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 97,8 %, die sich nicht signifikant von der einer alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichsgruppe unterschied.

RICCABONA (121) gibt für sein Patientengut eine "rohe Überlebenswahrscheinlichkeit" (Verhältnis der als lebend bekannten Patienten zur Gesamtzahl) von etwa 50 % nach 5 Jahren an. Er berücksichtigte allerdings ausschließlich Patienten mit metastasierenden oder inoperablen Schilddrüsenmalignomen. PATERSON und TOD (104) favorisieren ebenfalls die Berechnung der "rohen Überlebenswahrscheinlichkeit", um international eine allgemeingültige einfache statistische Methode zur Hand zu haben.

Die "life table" Methode läßt sich aber bei einiger Übung ebenfalls leicht durchführen und berücksichtigt zudem "unvollständig beobachtete" oder "außer Überwachung geratene" Patienten. Der Anteil der letzteren sollte allerdings 10 % nicht überschreiten (24), da die Genauigkeit der Schätzung mit zunehmendem Verhältnis $n_x - u_x / u_x$ (Erklärung siehe Tabelle 5) abnimmt (32).

Weiterhin weist diese Methode keinen bedeutenden systematischen Fehler auf, wie er bei der Berechnung der "rohen Überlebenswahrscheinlichkeit" auftritt. Über die größere Fallzahl erhöht sich dagegen die statistische Zuverlässigkeit bei der "life table" Methode (vgl. 2.1.1).

Die verschiedenen statistischen Berechnungsverfahren erschweren die Vergleichbarkeit der Kollektive. REINWEIN (119) gibt in einer Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen folgende 5-Jahres-Überlebensraten an:

92 % für das papilläre, 85 % für das follikuläre und 1 % für das anaplastische Karzinom. Diese Zahlen stimmen mit den hier berechneten Werten recht gut überein (vgl. Tab. 7).

	papillär		follikulär		anaplastisch	
Autor	n	$\hat{P}_5$ %	n	$\hat{P}_5$ %	n	$\hat{P}_5$ %
FRANSSILA 1971 (42)	97	76 66,6 - 84,3	60	48 35,2 - 61,6	58	13 6,2 - 25,4
REINWEIN*) 1977 (119)	377	92 89,5 - 94,9	106	85 76,4 - 91,0	78	1 0,0 - 6,9
eigene Ergebnisse	63	91 80,4 - 96,4	129	90 83,5 - 94,6	37	8 1,7 - 21,9

*) Zusammenstellung nach Angaben von FLETCHER (1970), WOOLNER et al. (1961) und JEREB et al. (1975)

Tab. 7: Vergleich verschiedener Angaben zu 5-Jahres-Überlebensraten des Schilddrüsenkarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ (jeweils Frauen und Männer zusammen) mit Angabe des 95 % - Vertrauensbereiches

2.5.2 Abhängigkeit vom Erkrankungsverlauf

FRANSSILA (42) und MAZZAFERRI et al. (85) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern, obwohl ein ungünstigerer Verlauf beim Mann immer wieder diskutiert wird (10). Die eigene Untersuchung bestätigt diese Ergebnisse.

Eine wichtige prognostische Bedeutung kommt dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose zu, wobei die Grenze zwischen dem 40. (85, 170) und dem 50. Lebensjahr (42) angesetzt werden kann. Ältere Patienten haben eine signifikant schlechtere Prognose (42, 85). Dies läßt sich teilweise auf

die zunehmende Prävalenz des anaplastischen Karzinoms, aber auch auf eine möglicherweise veränderte Tumoraggressivität und eine geschwächte immunologische Abwehr in höherem Lebensalter zurückführen. Beim anaplastischen Karzinom war allerdings ein Einfluß des Alters und der Tumorausdehnung bei Diagnosestellung statistisch nicht zu sichern (42).

Nach KOKOSCHKA et al. (83) hat die Jodspeicherkapazität des Tumors einen prognostischen Einfluß. Diese Arbeitsgruppe fand bei 30 Schilddrüsentumoren heraus, daß die Tumorausbreitung und damit die Aggressivität der Tumorzellen der In-vivo-Speicherkapazität umgekehrt proportional ist. Als Extrembeispiel für diese Feststellung können die nicht jodspeichernden anaplastischen Karzinome dienen, deren Prognose im Vergleich zu den differenzierten Formen ja äußerst schlecht ist. So starben von WOOLNERs 160 Patienten mit diesem histologischen Typ alle bis auf einen innerhalb von 3 Jahren, die Mehrheit 6 - 8 Monate nach Diagnose (170).

Die Zeitspanne zwischen Diagnose und Operation (85) sowie eventuell vorhandene Lymphknoten-Metastasen (42, 85, 170) hatten keinen eindeutigen Einfluß auf die Prognose des papillären Karzinoms.

Bei den differenzierten Karzinomen verschlechtert sich die Prognose signifikant, wenn Fernmetastasen auftreten (42). Da im vorliegenden Untersuchungsgut die Zahl der Patienten mit Metastasen relativ gering ist (vgl. Tab. 2), läßt sich die gute Prognose des papillären und follikulären Typs teilweise darauf zurückführen.

2.5.3 Einfluß von Thyreoidektomie und Radiojodtherapie

WOOLNER (170) berechnete bei lediglich subtotal thyreoidektomierten Patienten Überlebenswahrscheinlichkeiten für das sog. "okkulte" und "intrathyreoidale" papilläre Karzinom, die keinen Unterschied zur Normalbevölkerung erkennen

ließen (Abb. 2). Diese Daten lieferten unter anderem die Grundlage für Zweifel an der Notwendigkeit einer generellen hochdosierten J-131-Therapie nach Thyreoidektomie wegen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. BEIERWALTES (5) konnte jedoch zeigen, daß sich bei statistisch korrektem Vergleich mit den Überlebenskurven alters- und geschlechtsangepaßter Normalkollektive eine schlechtere Prognose für die nicht mit Radiojod nachbehandelten Patienten ergibt (vgl. Abb. 2).

BEIERWALTES (5) betont ausdrücklich die Bedeutung einer möglichst kompletten Thyreoidektomie, die die Todes- und Rezidivrate senkt und eine größere Effektivität von J-131 bei der Diagnose und Therapie von Metastasen gewährleistet (116).

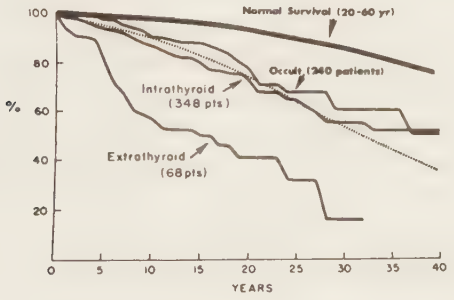

Abb. 2: Überlebenskurven nach WOOLNER (170) von Patienten mit verschiedenen Ausbreitungsstadien (okkult, intrathyreoidal, extrathyreoidal) des papillären Schilddrüsenkarzinoms im Vergleich zu einem Normalkollektiv.
Gestrichelte Linie: ursprüngliche Vergleichskurve von WOOLNER.
Oberste dicke Linie: von BEIERWALTES (5) berechnete alters- und geschlechts-korrigierte Vergleichskurve.

Für WOOLNERs Angaben (170) zum follikulären Karzinom kann ähnliche Kritik herangezogen werden. FRANSSILA (42) fand bei den 5-Jahres-Überlebensraten des follikulären Typs keinen signifikanten Unterschied zwischen subtotaler und totaler Thyreoidektomie. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten fielen aber deutlich zugunsten der Patienten aus, deren Schilddrüse möglichst total entfernt wurde. GLANZMANN und HORST (47) bestätigten diese Ergebnisse im besonderen bei Vorliegen von Fernmetastasen. Sie fanden aber unter Berücksichtigung der geschätzten postoperativen Gesamttumormasse eine deutlich geringere "rohe Überlebenswahrscheinlichkeit" beim follikulären im Vergleich zum papillären Karzinom.

Die Bedeutung der Radiojodtherapie wird auch von RICCABONA (121) besonders betont, allerdings ohne genaue Zahlenangaben.

Die Angaben MAZZAFERRIs (85) unterstreichen den Stellenwert der Radiojodtherapie in der Nachsorge des papillären Schilddrüsenkarzinoms: obwohl sich die Überlebensraten seines Gesamtkollektivs (n = 576) nicht signifikant von denen der alters- und geschlechts-angepaßten Vergleichsgruppe unterscheiden, ist doch die Rezidivquote der in der Studie enthaltenen 114 Patienten, die mit Radiojod nachbehandelt wurden, signifikant niedriger als die der übrigen Patientengruppe (116).

Die ältere Untersuchung FRANSSILAs (42) bezieht sich auf die Jahre 1958 - 1962; damals wurde eine Radiojodtherapie nur im Ausnahmefall ausgeführt. Die bessere Prognose, insbesondere der Patienten mit follikulärem Karzinom im eigenen Kollektiv, läßt sich daher nicht zuletzt auf die konsequente Durchführung der Radiojodtherapie und das engmaschige Nachsorgeprogramm (10, 12, 117) zurückführen (vgl. Tab. 3).

2.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

Statistische Voraussetzungen der Vergleichbarkeit von Angaben zur Prognose maligner Erkrankungen sind (116):

1. Die Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einem standardisierten Verfahren, z.B. der "life table" Methode.
2. Der Vergleich mit den Überlebenswahrscheinlichkeiten alters- und geschlechts-angepaßter Normalkollektive.
3. Die statistische Prüfung eventueller Unterschiede zwischen den Überlebensraten der Malignompatienten und der Vergleichsgruppen mit einem geeigneten statistischen Test, z.B. dem Test nach SMIRNOFF (163).

Von großer Bedeutung für die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms sind:

1. Das Alter des Patienten bei Diagnosestellung
2. Der Differenzierungsgrad der Malignomzellen
3. Die Tumorausbreitung, insbesondere das Vorliegen von Fernmetastasen
4. Die möglichst totale Thyreoidektomie
5. Die anschließende hochdosierte Radiojodtherapie

Eine interessante Möglichkeit, die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms abzuschätzen, besteht in der Erstellung eines Indexes, der die Erfassung zahlreicher und unterschiedlicher Risiken erlaubt. Hierdurch soll die Abschätzung der individuellen Prognose eines Karzinom-Patienten ermöglicht werden. Eine solche Berechnung nach dem sog. WEIBULL-Modell wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie von der "E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group" (18) durchgeführt.

Voraussetzung zur Anwendung dieser Methode ist eine ausreichend hohe Zahl von Patienten, wie sie nur in großangelegten Gemeinschaftsstudien gesammelt werden kann. Allerdings ist hierbei häufig die Beobachtungsgleichheit, eine Grundbedingung der Statistik, nicht gegeben. Bei der E.O.R.T.C.-Studie gilt dies vor allem für die nicht einheitliche Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Aussagen über den Einfluß der Behandlung (z.B. Radiojodtherapie) auf die Prognose sind anhand der gesammelten Daten nicht möglich. Vielleicht können solche Angaben in Zukunft aufgrund von noch zu planenden Gemeinschaftsstudien unter Verwendung des benutzten statistischen Modells gemacht werden.

3. THYREOGLOBULIN IN DER SCHILDDRÜSEN-DIAGNOSTIK

3.1 EIGENSCHAFTEN UND BEDEUTUNG DES THYREOGLOBULINS IM STOFFWECHSEL DER SCHILDDRÜSE

OSWALD (100) führte als erster 1899 den Begriff "Thyreoglobulin" ein und beschäftigte sich ausführlich mit den Eigenschaften dieses Proteins der Schilddrüse. Durch die intensive Forschung der letzten Jahrzehnte ist die Bedeutung des Thyreoglobulins für den Schilddrüsen-Stoffwechsel heute weitgehend bekannt (57, 108, 160, 161, 165, 166).

Das Thyreoglobulin (hTg), ein polymeres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 660 000, ist bei einem Anteil von etwa 75 % am totalen thyreoidalen Eiweißgehalt das wichtigste Protein der Säugerschilddrüse. Das Molekül hat eine Sedimentationskonstante von 19 S, das Dimer, welches unter gewissen Bedingungen auftritt, eine von 27 S. Das Thyreoglobulin besteht aus zwei Untereinheiten und besitzt etwa 120 Tyrosylreste pro Molekül, von denen ca. 20 % jodiert werden.

Das hTg stellt eine Art Prohormon dar. Die Tyrosylreste werden zu Monojodtyrosin (MIT) und Dijodtyrosin (DIT) in etwa gleichem Verhältnis jodiert. Durch Kopplung von zwei DIT entsteht vor allem L-Thyroxin. L-Trijodthyronin wird durch Kondensation von einem MIT und einem DIT gebildet oder aber durch intrathyreoidale enzymatische Monodejodierung von L-Thyroxin, was wahrscheinlicher ist. Voraussetzung für diese Biosynthese ist die strukturelle Intaktheit des Moleküls (Quartärstruktur). Das hTg mischt sich langsam im Kolloid. Wenn es mit den apikalen Zellpolen in Kontakt kommt, können Jodination und oxidative Kopplung erfolgen. Für die Inkretion der Schilddrüsenhormone ist die Inkorporation des hTg in Kolloidtröpfchen notwendig, die durch

Mikro- oder Makropinozytose in die Thyreozyten gelangen. Dort werden durch lysosomale Proteasen in den entstehenden sekundären Lysosomen Schilddrüsenhormone freigesetzt, die in die Zelle und von da in den Extrafollikulärraum diffundieren. Eine Exozytose wird aber nicht ausgeschlossen. Die Schilddrüsenhormone werden nach Bedarf ausgeschüttet, wobei sie entsprechend der Reihenfolge ihrer Synthese zur Inkretion gelangen. TSH beschleunigt und aktiviert diese Vorgänge. Wichtig für die Schilddrüsenfunktion ist die hohe Speicherkapazität des Kolloids für Thyreoglobulin und des hTg für die Schilddrüsenhormone. So bleibt auch bei einem Syntheseblock die Hormoninkretion über mehrere Wochen erhalten.

3.2 AUTO-ANTIKÖRPER GEGEN THYREOGLOBULIN

Unter den 6 bis jetzt bekannten schilddrüsenspezifischen Antigen-Antikörper-Systemen sind im Augenblick nur die Auto-Antikörper gegen Thyreoglobulin und die Mikrosomen der Thyreozyten von praktisch klinischem Interesse (88, 108). Antikörper-Titer sind bereits bei einem geringen Prozentsatz der Normalbevölkerung nachweisbar (2 % - 20 % für Thyreoglobulin-Antikörper), wobei sich diese bei Frauen wesentlich häufiger finden (zit. n. 129). Abgesehen von der Struma lymphomatosa HASHIMOTO, für deren Diagnose die Antikörper-Bestimmung obligat ist, weisen eine Reihe von Patienten mit anderen Schilddrüsenerkrankungen Antikörper auf. Patienten mit blander Struma und Schilddrüsenkarzinom haben nach der Literatur nur in einem geringen Prozentsatz spezifische Antikörper mit niedrigem Titer. Eine begleitende Thyreoiditis kann aber unter Umständen mittlere bis hohe Titer verursachen (86, 129). Während bei autonomen Adenomen nur selten Antikörper auftreten, finden sie sich häufig bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus BASEDOW und bei der endokrinen Ophthalmopathie (131).

Probleme durch hTg-Autoantikörper ergeben sich bei der hTg-Bestimmung: da die hTg-Autoantikörper auch in niedriger Konzentration mit dem hTg-RIA interferieren können, muß neben der Thyreoglobulin-Bestimmung im Serum immer festgestellt werden, ob Autoantikörper vorhanden sind. Die antikörperhaltigen Seren können leider nicht für die Diagnostik herangezogen werden, bis es gelingt, diesen Störfaktor auszuschalten oder quantitativ zu berücksichtigen (9, 38, 106, 133, 135, 156).

Andererseits können nach PINCHERA et al. (109) auch hohe hTg-Spiegel mit der Antikörper-Bestimmung beim kompetitiven Bindungsradioassay interferieren.

3.3 RADIOIMMUNOLOGISCHER NACHWEIS

3.3.1 Thyreoglobulin-Bestimmung

Vor der Ära des Radioimmunoassay konnten nur hohe hTg-Spiegel im Serum mit Erythrozyten-Hämagglutinationshemmtests und Präzipitintests bestimmt werden (2, 60, 61, 75). Erst die Entwicklung eines spezifischen RIA für humanes Thyreoglobulin machte die Bestimmung auch niedriger hTg-Spiegel bei Gesunden und bei einer Reihe von bisher nicht untersuchten Schilddrüsenerkrankungen möglich. Der erste RIA für hTg wurde von ROITT und TORRIGIANI (125) beschrieben. Darauf entwickelten VAN HERLE et al. (156), OCHI et al. (96), PEZZINO et al. (106), SCHEIDER und PERVOS (133), BODLAENDER et al. (8), FELDT-RASMUSSEN et al. (39) und SHLOSSBERG et al. (135) eigene Testmodifikationen (114).

Zur Thyreoglobulin-Bestimmung wurden Testmuster eines industriell hergestellten RIA-Kits für hTg (Firma HENNING - Berlin) verwendet. Dieser homogene RIA beruht auf der Doppelantikörper-Technik (Tab. 8). Das erste Antiserum*) gegen hTg

*) Das Antiserum wurde von Dr. Gärtner, Arbeitsgruppe Prof. Scriba, München, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Probe	Serum (µl)	J-125-hTg (µl)	hTg-Antiserum (µl)		Präzipitierendes Antiserum (µl)	
T (3fach) Totalaktivität	-	100	-	I. Inkubation 16 Std. bei Raumtemp.	-	II. Inkubation 1 Std. bei Raumtemp.
Ub (3fach) Standard 0	100	100	100 BSA Lösung		100	
Standard (3fach)						
0 0 (ng/ml)						
1 6,25						
2 12,50						
3 25						
4 50	100	100	100		100	
5 100						
6 200						
7 400						
X (doppelt) Patientenserum	100	100	100		100	

Tab. 8: Pipettier- und Inkubationsschema des verwendeten hTg-RIA

stammt vom Kaninchen; als präzipitierendes zweites Antiserum dient Anti-Kaninchen-Gammaglobulin von der Ziege. Der hTg-Tracer ist mit J-125 markiert, die hTg-Standards sind in Humanserum angesetzt. Alle Reagenzien werden mit dem Kit gebrauchsfertig geliefert. Bei der Durchführung des einfach zu handhabenden Tests sind zwei Inkubationsphasen bei Raumtemperatur von 16 Stunden bzw. einer Stunde Dauer einzuhalten (vgl. Tab. 8).

Die Standardkurve wurde durch Dreifachbestimmungen ermittelt, die Patientenproben und das mitgeführte Kontrollserum durch Doppelbestimmungen. Als untere Nachweisgrenze wird vom Hersteller 10 ng/ml angegeben; nach statistischen Kriterien kann aber eine Empfindlichkeit von mindestens 5 ng/ml angenommen werden (114). Patientenseren mit hTg-Konzentrationen über 400 ng/ml müssen zur genauen Bestimmung verdünnt werden.

Längeres Stehen des abgenommenen Blutes bzw. der gewonnenen Seren bei Raumtemperatur hatte keinen entscheidenden Einfluß auf die hTg-Spiegel. Tiefgefrieren des Serums bei -20°C für 6 Monate setzte die hTg-Konzentration nicht herab, wenn diese mit einem RIA bestimmt wurde (106).

Der Versuch, aus drei Seren mit unterschiedlich hohem Gehalt an hTg-Autoantikörpern letztere mit Hilfe des hTg-Antikörper-RIA herauszufangen (jeweils dreimalige Extraktion), führte zwar zu einer Steigerung der meßbaren hTg-Konzentration, aber selbst nach dreimaliger Antikörper-Extraktion ergaben alle drei Seren noch eine positive Reaktion im hTg-Antikörper-RIA.

3.3.2 Bestimmung der Thyreoglobulin-Autoantikörper

Die Autoantikörper gegen hTg werden in der klinischen Routine meist im Hämagglutinationshemmtest bestimmt (29, 43, 61, 62, 130, 138). Genaue Beschreibungen von Radioimmunoassays für hTg-Antikörper finden sich bei BODLAENDER et al. (9), ÉTIENNE-DECERF und WINAND (35), HOPWOOD et al. (64), SALABÉ et al.

(126) und SCHATZ (129). Einige Autoren vergleichen die beiden Methoden (35, 64, 126, 129): der RIA schneidet wegen seiner höheren Sensitivität besser ab.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Seren auf das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen hTg mit einem speziellen empfindlichen RIA (Firma CIS-SORIN, deutsche Vertretung Firma IDW, Dreieich) untersucht. Der Kit beruht auf der Verwendung von Polystyrol-Teströhrchen, die mit hochgereinigtem hTg beschichtet sind. Im Serum vorhandene hTg-Antikörper binden sich an das an der Röhrcheninnenwandung adsorbierte hTg. Nach Entfernen des Probenüberschusses durch Spülen wird eine Lösung von J-125 markiertem hTg als Tracer zugegeben. Der Tracer bindet sich dann mit dem fixierten Antikörper. Der Überschuß wird entfernt, und die Röhrchen werden nochmals gespült. Die gemessene Aktivität ist der gebundenen Antikörpermenge direkt proportional. Bei der Durchführung des Tests sind zwei Inkubationsphasen von 2 bzw. 1 Stunde Dauer bei $45^{\circ}C$ einzuhalten. Mit dem Reagenziensatz kann eine qualitative und eine quantitative Messung erfolgen. Wegen des nicht unerheblichen Aufwandes bei der Testdurchführung wurde nur qualitativ gemessen. Das Pipettier- und Inkubationsschema des Tests zeigt Tab. 9. Die positiven und negativen Kontrollseren wurden durch Doppelbestimmungen, die Patientenproben durch Einfachbestimmungen ermittelt. Als hTg-Antikörperpositiv werden alle Proben betrachtet, für die das Verhältnis Nettozählrate der Probe zu Nettodurchschnittszählrate des negativen Kontrollserums größer als 2,1 ist (114).

Reagenzien	Teströhrchen (alle Angaben in ml)				
	P_1	P_2	N_1	N_2	P_x
positives Kontrollserum	0,10	0,10			
negatives Kontrollserum			0,10	0,10	
Probe					0,10
	2 Stunden bei 45°C inkubieren				
	Röhrcheninhalt absaugen und 3mal mit je 2 ml destilliertem Wasser spülen. Zuletzt alle Flüssigkeitsreste absaugen				
hTg - J - 125	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
	1 Stunde bei 45°C inkubieren				
	Röhrcheninhalt absaugen und 3mal mit je 2 ml destilliertem Wasser spülen				

Tab. 9: Pipettier- und Inkubationsschema des verwendeten hTg-Antikörper-RIA
($N_{1,2}$ = negatives Kontrollserum 1 und 2,
$P_{1,2}$ = positives Kontrollserum 1 und 2,
P_x = Patientenprobe x)

3.4 UNTERSUCHUNGSGUT

3.4.1 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

3.4.1.1 Querschnittstudien

38 Patienten mit blander Struma wurden 29 Patienten gegenübergestellt, bei denen eine blande Struma vor mehr als 14 Tagen operiert worden war (114). Außerdem wurden die Thyreoglobulin-Spiegel von 45 blanden Strumen und 26 Hyperthyreosen miteinander verglichen. Wegen der relativ geringen Fallzahl und der Vorbehandlung einiger hyperthyreoter Patienten erschien eine Differenzierung zwischen M. BASEDOW und autonomem Adenom mit hyperthyreoter Stoffwechsellage nicht sinnvoll. Da Hypothyreosen und Thyreoiditiden selten sind, standen während des Beobachtungszeitraumes nur 7 Patienten mit unbehandelter Hypothyreose und 3 mit unbehandelter Thyreoiditis zur Verfügung. Zur Kontrolle des Verlaufes nach Strumaresektion wurden 94 Patienten in einer Querschnittstudie erfaßt und postoperative Intervalle gebildet. Als zweckmäßig erwies sich die Einteilung in die Zeitspannen bis 4 Wochen (n = 18), 1 bis vollendete 3 Monate (n = 13), 4 bis vollendete 11 Monate (n = 10), 1 Jahr bis 5 Jahre (n = 28) und über 5 Jahre (n = 25) nach der Strumaresektion. Diese 94 Patienten wurden auch nach dem Grad einer evtl. vorhandenen Rezidivstruma eingeteilt, der durch die klinische Untersuchung ermittelt wurde. Es ergaben sich folgende Gruppen: Grad 0 (n = 69), Grad I (n = 13), Grad II (n = 10), Grad III (n = 2). Die Gradeinteilung der Strumen erfolgte nach üblichen Kriterien (69).

3.4.1.2 Längsschnittstudie

Es bestand außerdem die Möglichkeit, in Form einer Längsschnittuntersuchung an einem Kollektiv von insgesamt 20 Patientinnen den Verlauf der hTg-Spiegel nach Strumaresektion zu prüfen. Dazu standen Seren präoperativ, 3 Tage sowie 2, 4, 8 und 24 Wochen nach der Operation zur Verfügung (11, 114).

3.4.2 Schilddrüsenmalignome

3.4.2.1 Klassifizierung postoperativ nach Histologie, Restgewebe und Metastasen

Die Einteilung der Schilddrüsenkarzinome erfolgte nach der bewährten WHO-Klassifikation in papilläres, follikuläres, undifferenziertes und C-Zell-Karzinom (31, 56, 111, 170). Für den jeweiligen histologischen Typ wurden postoperativ die Untergruppen "Kein Restgewebe", "Restgewebe" und "Metastasen" gebildet (Tab. 10). Diese Einteilung (10, 12) stützt sich auf die Thorax-Röntgenaufnahme, das Szintigramm des Ganzkörpers und des Halsbereiches mit der Restaktivität der therapeutischen Radiojod-Dosis (sog. Posttherapie-Scan) und weitere nuklearmedizinische Untersuchungen (Szintigramm des Halsbereiches und Ganzkörpers mit diagnostischen Radiojod-Dosen, Skeletszintigraphie).

Bei der vorgenommenen Einteilung ist hervorzuheben, daß in der Gruppe "Restgewebe" nicht unterschieden wird zwischen "Tumorrest" und "nicht tumorbefallenem Schilddrüsenrest". Eine solche Klassifizierung ist mit Hilfe der zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht möglich.

	PAP.	FOLL.	C-Zell	ANAPL.
Kein Restgewebe	23	39	2	0
Restgewebe	24	39	5	3
Metastasen	10	12	1	3
zusammen	57	90	8	6

Tab. 10: Verteilung der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom auf die Untergruppen "Kein Restgewebe", "Restgewebe" und "Metastasen"

3.4.2.2 Verlaufsbeobachtung

Bei einem Teil der Patienten wurde mehrmals im Laufe des Nachsorgeprogramms Serum gewonnen, so daß eine Verlaufsbeobachtung über einige Monate möglich war. Drei interessante Fälle differenzierter Karzinome mit Restgewebe bzw. Metastasen wurden dazu ausgewählt. Eine kurze Falldarstellung findet sich bei der Beschreibung der Ergebnisse (vgl. Abb. 9 bis 11).

3.4.3 Statistischer Vergleich der Kollektive

Unterschiede unabhängiger Stichproben wurden mit dem U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY zweiseitig geprüft. Bei Paardifferenzen wurde der WILCOXON-Test für paarweisen Vergleich für zweiseitige Prüfung verwendet. Als Signifikanzniveau galt $\alpha = 0{,}05$. In die statistische Analyse der hTg-Spiegel wurden nur Patientenseren ohne hTg-Autoantikörper aufgenommen.

3.5 ERGEBNISSE DER BESTIMMUNG VON THYREOGLOBULIN-AUTOANTIKÖRPERN

Die Ergebnisse der Bestimmung der Thyreoglobulin-Autoantikörper im Serum sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Dabei wurden alle untersuchten Seren berücksichtigt. Bei den Karzinom-Patienten waren Antikörper nicht in allen Seren eines einzelnen Probanden, die zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnen wurden, nachweisbar. Trotzdem wurde ein ein- oder mehrmaliger Antikörper-Nachweis beim jeweiligen Patienten als positiv bewertet. Antikörper-positive Seren wurden wegen der bereits diskutierten Störmöglichkeit im hTg-RIA (9, 38, 106, 133, 135, 156) für die klinische Prüfung nicht berücksichtigt.

Diagnose		n	Ak positiv	%
euthyreote Struma		45	1	2
Hyperthyreose		26	6	23
Hypothyreose		7	2	-
Karzinome		161	50	31
davon	papillär	57	17	30
	follikulär	90	27	30
	C-Zell	6	2	-
	anaplastisch	8	4	-

Tab. 11: Ergebnisse der hTg-Autoantikörper-Bestimmung, aufgeschlüsselt nach klinischer und histologischer Diagnose

3.6 ERGEBNISSE DER THYREOGLOBULIN-BESTIMMUNG

3.6.1 Präzision des Radioimmunoassay

Bei Verwendung eines eigenen Poolserums konnte die Präzision des neuen RIA-Kits für Thyreoglobulin zunächst nicht befriedigen. Der intra assay - Variationskoeffizient betrug 16 % (n = 18), der inter assay - Koeffizient 21 % (n = 8). Bei erneuter Prüfung der intra assay - Variabilität mit drei neuen Kontrollseren verschiedener hTg-Konzentration ergaben sich wesentlich günstigere Werte (Tab. 12). Der inter assay - Variationskoeffizient lag bei einem mittleren hTg-Spiegel von 35 ng/ml bei 10,1 % (n = 7). Die schlechten Ergebnisse der ersten Prüfungen sind eventuell auf unsachgemäße Behandlung der Poolseren vor dem Einfrieren (unzureichende Homogenisierung) zurückzuführen.

hTg-RIA: intra assay - Variabilität			
Kontrollserum	n*)	$\bar{x}$ (ng/ml)	VK (%)
hoch	9	430	3.4
mittel a	7	197	6.5
mittel b	18	37	8.5
niedrig	8	9	24.5

Tab. 12: Präzisionsprüfung mit drei Kontrollseren verschiedener hTg-Konzentration
(*) Doppelbestimmungen)

3.6.2 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

3.6.2.1 Querschnittstudien

Die Verteilung der Thyreoglobulin-Spiegel von Patienten mit blander Struma und Patienten, bei denen eine blande Struma vor mehr als 14 Tagen operiert wurde, läßt keine sicheren Unterschiede (n.s.) erkennen (vgl. Abb. 3). Allerdings besteht der Eindruck, daß die hTg-Werte nach der Operation niedriger liegen. Als Normgrenze für Strumapatienten bietet sich die Konzentration von 200 ng/ml (entsprechend etwa dem 95 % - Quantil) an (114).

Die Patientengruppe mit Hyperthyreose zeigt signifikant höhere Werte als die euthyreote ($P < 0,05$) und die hypothyreote ($P < 0,05$) Vergleichsgruppe. Die blanden Strumen unterscheiden sich nicht signifikant von den Hypothyreosen (Abb. 4).

In Abb. 5 sind die Thyreoglobulin-Spiegel von 94 Patienten wiedergegeben, bei denen eine Strumaresektion unterschiedlich lange zurücklag. Dabei zeigt nur die Patientengruppe "über 5 Jahre postoperativ" einen hochsignifikanten Unterschied ($P < 0,001$) zu den anderen Gruppen. In dieser Gruppe

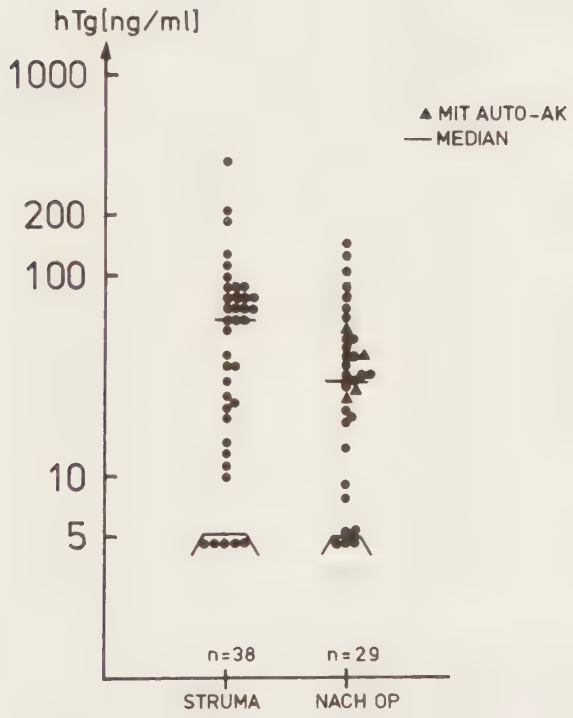

Abb. 3: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei zwei Kollektiven von Patienten mit blander Struma vor bzw. nach Strumaresektion

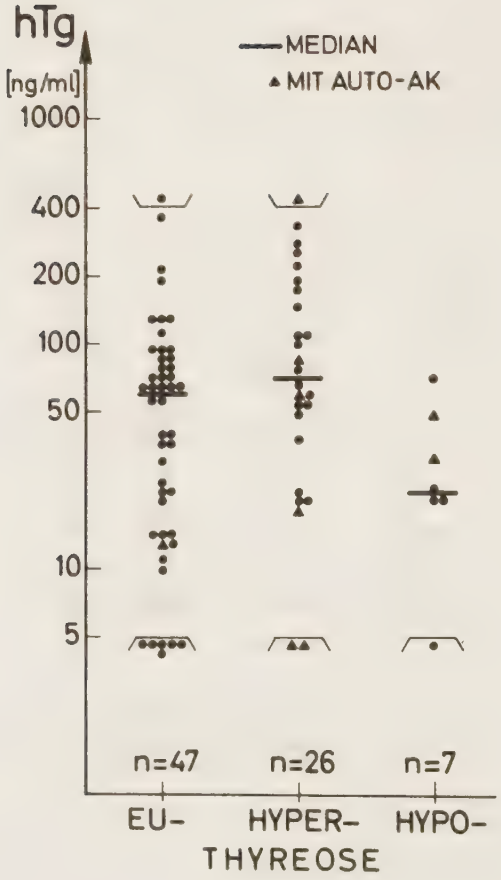

Abb. 4: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei Patienten mit blander Struma, Hyperthyreose und Hypothyreose

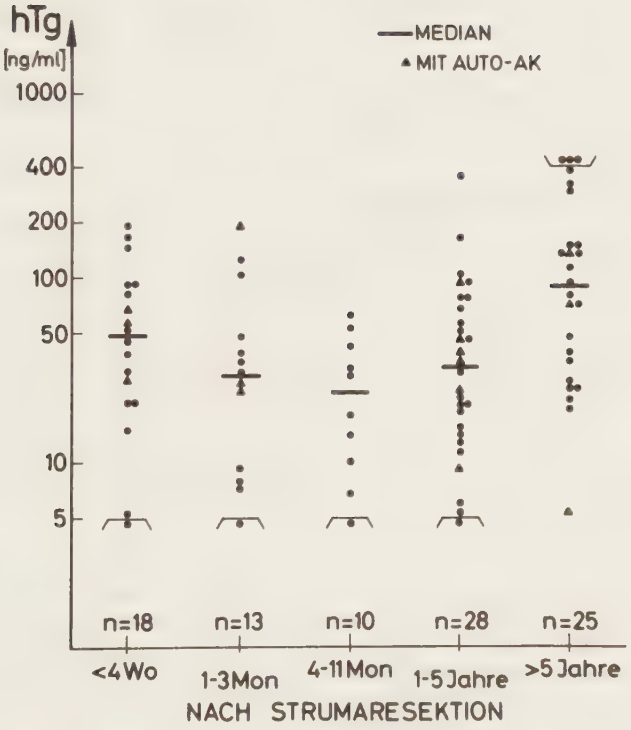

Abb. 5: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei 94 Patienten nach Strumaresektion, Klassifizierung in Zeitintervalle nach der Operation (Querschnittstudie)

finden sich 76 % aller Rezidivstrumen (n = 25 mit Grad I-III). Die Aufgliederung desselben Patientenkollektivs nach dem Grad der Rezidivstruma (Abb. 6) ergibt für den Vergleich Grad 0 zu Grad I ($P < 0{,}002$) und zu Grad II ($P < 0{,}001$) hochsignifikante Differenzen, während für den Vergleich Grad I zu Grad II trotz ansteigender Tendenz der Thyreoglobulin-Spiegel der Unterschied nicht signifikant ist. Für den Grad III ist der statistische Beweis wegen der geringen Fallzahl (n = 2) nicht zu führen. Auffallend ist aber, daß beide Werte oberhalb der Nachweisgrenze des RIA liegen.

3.6.2.2 Längsschnittstudie

Der Verlauf der hTg-Spiegel bei 20 Patientinnen nach Strumaresektion ist in Abb. 7 dargestellt. Die Abbildung zeigt, daß die Thyreoglobulin-Werte nur am 5. Tag nach der Operation signifikant erhöht sind ($P < 0{,}01$) und 14 Tage post operationem schon unter dem Ausgangsniveau liegen. Dieser Rückgang ist hochsignifikant ($P < 0{,}001$). Zwischen 14. und 28. Tag nach der Operation erfolgt noch ein signifikanter Abfall ($P < 0{,}05$). Der weitere Verlauf der Werte ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede (114).

Es fällt außerdem noch auf (114), daß bei den ausgewählten Patientinnen dieser Längsschnittstudie (vgl. Abb. 7), die alle wegen der Größe der Struma bzw. szintigraphisch kalter Knoten der Strumaresektion zugeführt wurden, die präoperativen hTg-Spiegel signifikant höher liegen ($P < 0{,}005$) als bei den unausgewählten Patienten mit blander Struma (vgl. Abb. 3).

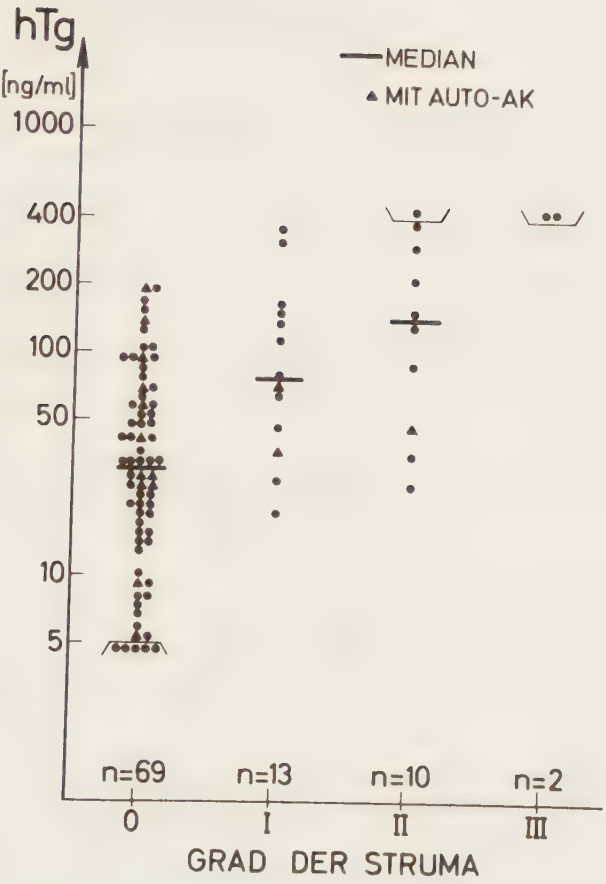

Abb. 6: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei 94 Patienten nach Strumaresektion (Querschnittstudie) Klassifizierung nach dem Grad der Rezidivstruma

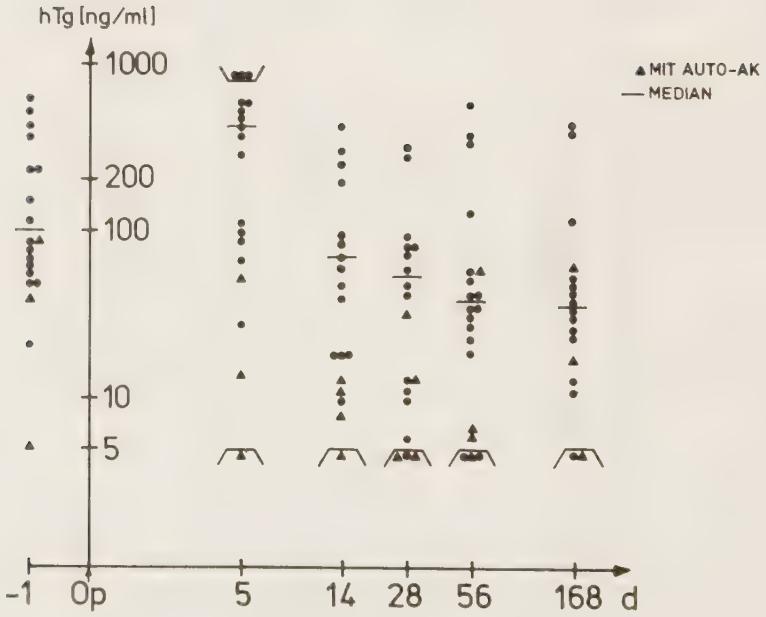

Abb. 7: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei 20 Patientinnen mit blander Struma vor und nach Strumaresektion (Längsschnittstudie)

3.6.3 Schilddrüsenmalignome

3.6.3.1 Ergebnisse beim differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom

Die Abb. 8a und b geben die Verteilung der Thyreoglobulin-Spiegel bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach histologischem Typ geordnet und in die Untergruppen "Kein Restgewebe", "Restgewebe", "Metastasen" eingeteilt wieder. Die Darstellungen zeigen, daß bei Patienten ohne Restgewebe mit Ausnahme eines follikulären Karzinoms alle Werte unter 10 ng/ml liegen. Für die Patientengruppen mit Restgewebe kann man als obere Grenze 100 ng/ml annehmen, wobei 5 Patienten (4 follikuläre, 1 papilläres Karzinom(e)) diese Grenze überschreiten. Bei den Metastasen differenzierter Karzinome liegen nur zwei Werte unter der Grenze von 100 ng/ml (115).

Tab. 13 zeigt die Häufigkeit der gemessenen hTg-Spiegel bei Annahme der oben genannten Grenzwerte.

Krankheitsstadium*)	<10 ng/ml	10-100 ng/ml	≥ 100 ng/ml	Summe
Kein Restgewebe	47	1	0	48
Restgewebe	28	25	5	58
Metastasen	2	0	16	18

*) Einteilung nach dem Ergebnis der J-131-Ganzkörperszintigraphie mit therapeutischen oder diagnostischen Radiojod-Dosen, dem ^{99m}Tc-MDP-Skeletszintigramm sowie der Röntgendiagnostik
(ohne 23 Patienten mit Auto-Antikörpern gegen hTg von insgesamt 147 Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom)

Tab. 13: Thyreoglobulin-Spiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bei 124 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

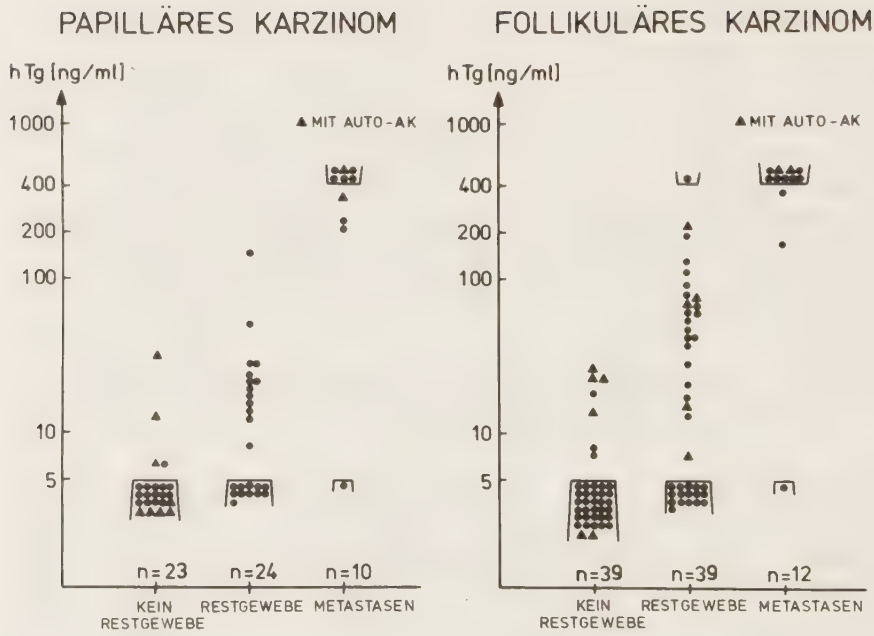

Abb. 8a: 57 Patienten mit papillärem Karzinom

Abb. 8b: 90 Patienten mit follikulärem Karzinom

Abb. 8: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf

Beim Vergleich von papillären und follikulären Karzinomen finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die gemessenen hTg-Werte bei den 8 C-Zell-Karzinomen und den 6 anaplastischen Karzinomen zeigt Tab. 14.

Histologie	Krankheitsstadium	hTg (ng/ml)	Ak
C-Zell-Karzinom	kein Restgewebe	<5	-
	kein Restgewebe	<5	-
	Restgewebe	<5	-
	Restgewebe	<5	+
	Restgewebe	14	-
	Restgewebe	32	-
	Restgewebe	164	+
	Metastasen	72	-
anaplastisches Karzinom	Restgewebe	<5	-
	Restgewebe	7	-
	Restgewebe	44	-
	Metastasen	<5	-
	Metastasen	253	-
	Metastasen	> 400	+

Tab. 14: Ergebnisse der hTg-Bestimmung bei 8 Patienten mit C-Zell-Karzinom und 6 Patienten mit anaplastischem Karzinom

3.6.3.2 Spezifität und Sensitivität des Thyreoglobulin-RIA bei der Metastasensuche

Zur Beurteilung der Spezifität und Sensitivität bei der Metastasensuche wurden die hTg-Spiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bei 124 Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom in die oben beschriebenen Klassen aufgeteilt (vgl. Tab. 13). Bei der Prüfung der dia-

gnostischen Aussagekraft der Thyreoglobulin-Bestimmung zur Metastasensuche nach Thyreoidektomie wurde als unterer Grenzwert 100 ng/ml festgelegt. 5 von 106 Patienten ohne Metastasen waren falsch positiv, 2 von 18 Patienten mit Metastasen falsch negativ. Damit ergibt sich für die

Spezifität $\frac{101}{106} = 95\ \%$

Sensitivität $\frac{16}{18} = 89\ \%$ (115).

Die geringe Fallzahl schränkt allerdings die Aussagekraft der Angaben zur Sensitivität stark ein.

3.6.3.3 Verlaufsbeobachtung einiger ausgewählter Fälle mit differenziertem Karzinom

Der Verlauf der Thyreoglobulin-Spiegel bei drei ausgewählten Patienten ist in den Abb. 9 bis 11 wiedergegeben.

Ein 19jähriger Patient (Abb. 9) hatte ein papilläres Karzinom mit Lymphgefäßeinbrüchen. Nach der Thyreoidektomie wurde Restgewebe nachgewiesen, das auch nach der 5. Radiojodtherapie noch nicht eliminiert ist.

Bei dem 50jährigen Patienten der Abb. 10 wurde nach der Operation ein papilläres Karzinom mit Lymphknoten-Metastasen festgestellt. Neben speicherndem Restgewebe zeigten sich nach der 2. und 3. Radiojodtherapie speichernde Herde in beiden Lungen und im oberen Mediastinum, die nach der 6. Radiojodtherapie nicht mehr nachweisbar sind.

Die postoperative Entwicklung bei einer 75jährigen Patientin mit follikulärem Karzinom ist Abb. 11 zu entnehmen. Bei ihr wurden nach der 1. Radiojodtherapie speichernde Metastasen in der 11. Rippe links dorsal und im Bereich der Spina iliaca anterior inferior links nachgewiesen. Bei der Skeletszintigraphie im März 1980 ergaben sich dann weitere Herde im Schädel rechts. Nach 4 Radiojodtherapien trat bis jetzt keine entscheidende Besserung ein.

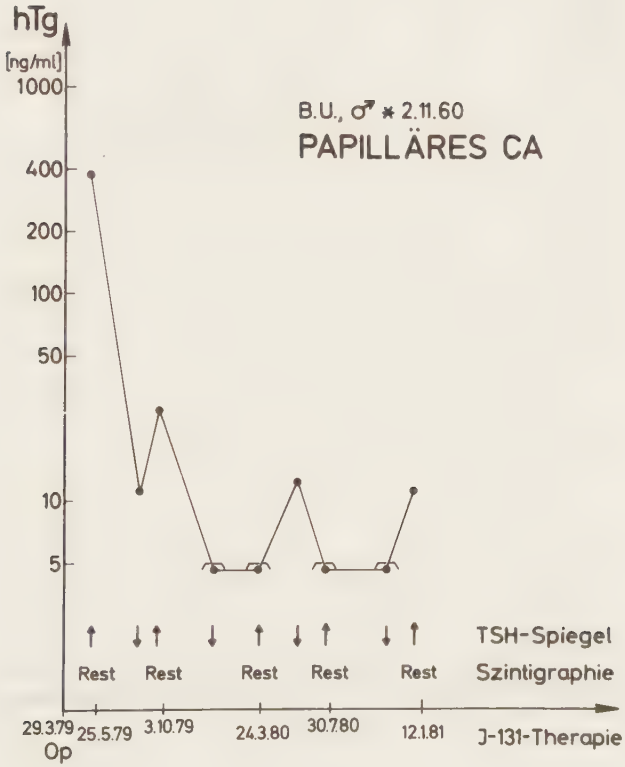

Abb. 9: Postoperativer Verlauf der hTg-Spiegel bei einem 19jährigen Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (mit Lymphgefäßeinbrüchen)

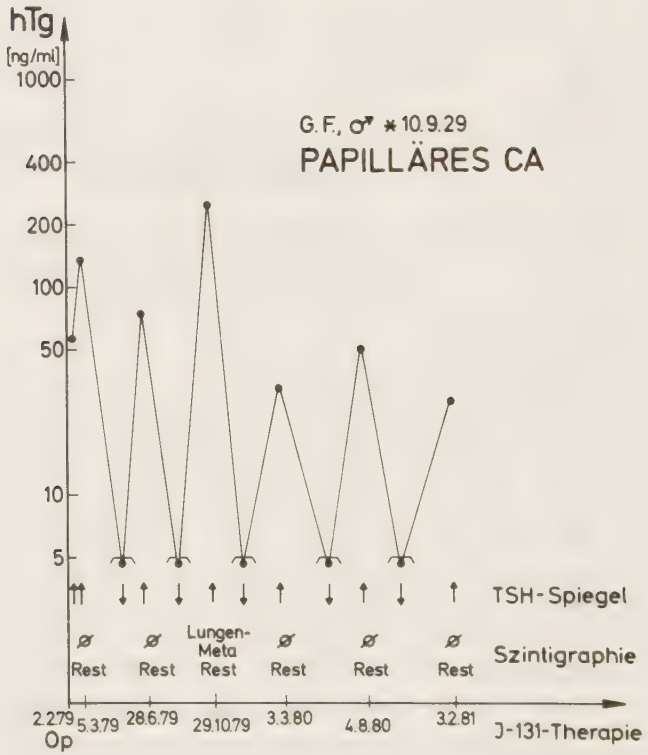

Abb. 10: Postoperativer Verlauf der hTg-Spiegel bei einem 50jährigen Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und Metastasen in beiden Lungen und im Mediastinum

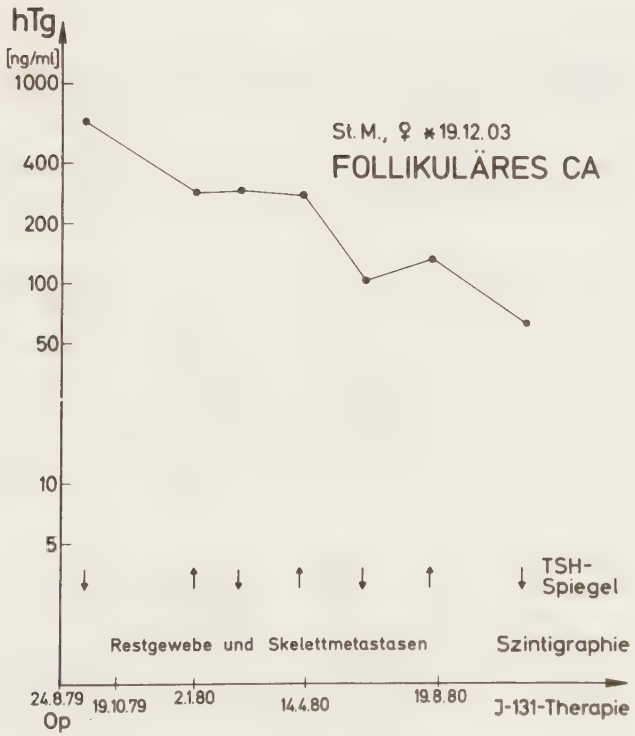

Abb. 11: Postoperativer Verlauf der hTg-Spiegel bei einer 75jährigen Patientin mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und Skeletmetastasen

In den Darstellungen (Abb. 9 bis 11) sind neben den hTg-Spiegeln die wichtigsten Verlaufsdaten (Zeitpunkt der Thyreoidektomie = Op, die therapeutischen J-131-Dosen, speicherndes Restgewebe = Rest, Metastasen) und die jeweilige Stoffwechsellage (TSH-Inkretion endogen stimuliert oder durch L-Thyroxin supprimiert) angegeben. Bei allen 3 Patienten ist eine weitere Radiojodtherapie erforderlich.

3.6.4 Einfluß von Geschlecht, Alter und Schilddrüsenhormonen auf den Thyreoglobulin-Spiegel

Das Geschlecht, das Alter und der Schilddrüsenhormon-Spiegel im Blut sind Faktoren, die Einfluß auf den hTg-Spiegel haben könnten.

Zur Prüfung des Geschlechtseinflusses wurden die hTg-Werte der Patienten nach Strumaresektion ohne Rezidivstruma ($n_{♀}$ = 47, $n_{♂}$ = 7) und der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit Restgewebe ohne Metastasen ($n_{♀}$ = 41, $n_{♂}$ = 17) herangezogen, um möglichst viele Werte zwischen 5 und 100 ng/ml, also im groben Normbereich, zu erhalten. In beiden Fällen läßt sich aber kein signifikanter Unterschied finden.

Bei Einteilung der Patienten mit blander Struma in zwei Altersklassen $\leq$ 40 Jahre (n = 30) und $>$ 40 Jahre (n = 14) zeigt sich eine hochsignifikante Differenz ($P < 0{,}001$). Legt man bei den differenzierten Karzinomen mit Restgewebe ohne Metastasen die Altersgrenze mit 40 Jahren fest, läßt sich ebenfalls ein statistischer Unterschied sichern ($P < 0{,}05$). Dabei waren 18 Patienten $\leq$ 40 Jahre, 40 Patienten älter als 40 Jahre. Allerdings dürften hier noch andere Einflußfaktoren wie die Strumagröße oder die lokale Tumorausbreitung die Altersabhängigkeit der hTg-Spiegel überlagern.

Zur Prüfung des Einflusses der Schilddrüsenhormone auf den hTg-Spiegel konnten 42 Wertepaare von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom herangezogen werden. Im in-

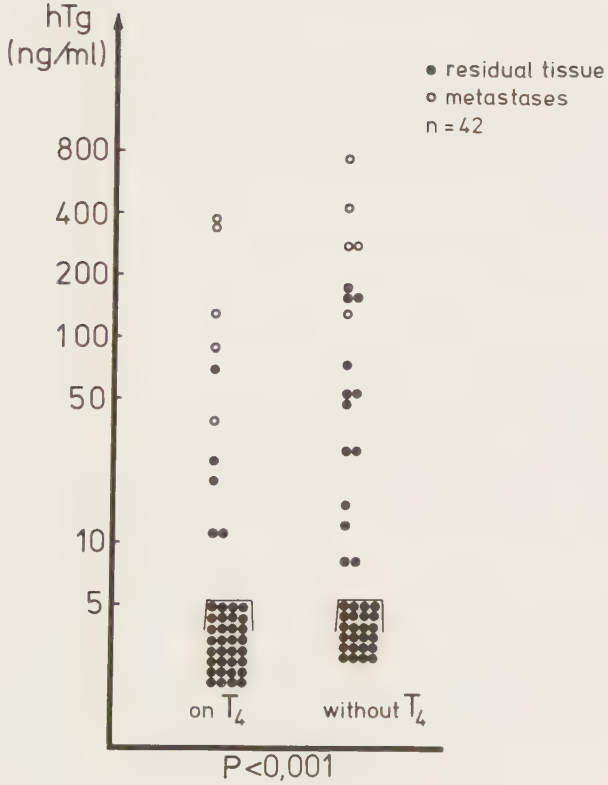

Abb. 12: Abhängigkeit des hTg-Spiegels von der endogenen TSH-Stimulation bei 42 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (intraindividueller Vergleich)

traindividuellen Vergleich wurde ein hTg-Spiegel bei euthyreoter Stoffwechsellage (unter suppressiver Schilddrüsenhormontherapie) und bei hypothyreoter Stoffwechsellage (ohne Schilddrüsenhormone) gemessen (Abb. 12). Die hypothyreoten Werte wurden entweder kurz nach Thyreoidektomie oder direkt vor Durchführung einer Radiojoddiagnostik oder J-131-Therapie bestimmt.

Unter L-Thyroxin war hTg nur bei 10 Patienten, ohne Schilddrüsenhormone aber bei 18 Patienten nachweisbar. Bei 17 dieser 18 Fälle wurden ohne L-Thyroxin-Behandlung höhere hTg-Konzentrationen gemessen. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($P < 0{,}001$).

3.7 DISKUSSION

3.7.1 Präzision

Die überprüften Ergebnisse der Präzisionskontrolle lassen sich gut mit denen anderer Autoren vergleichen (Tab. 15).

ROITT und TORRIGIANI (125) geben zwar die niedrigste intra assay - Variabilität an; sie kann aber schlecht beurteilt werden, weil die Autoren weder die genaue hTg-Konzentration der Probe noch die Zahl der Bestimmungen angeben. Obwohl die einzelnen Untersucher bei ganz unterschiedlichen hTg-Konzentrationen die Präzision kontrollierten, läßt sich doch eine teilweise Übereinstimmung in den Ergebnissen feststellen. Der auffällig hohe Wert von 30 % beim inter assay - Variationskoeffizienten der Arbeit von BODLAENDER et al. (8) fand sich nur bei extrem niedrigen hTg-Werten unter 5 ng/ml. Die intra assay - Variabilität lag mit 24,5 % bei niedriger hTg-Konzentration (9 ng/ml) im eigenen Untersuchungsgut ebenfalls relativ hoch (vgl. Tab. 12). Grundsätzlich sollten Angaben zur intra - und inter assay - Variabilität bei verschieden hohen hTg-Spiegeln (niedrige, mittlere und hohe Werte) gemacht werden, da so die Präzision des Tests besser beurteilt werden kann.

Autoren	Jahr	Sensitivität ng/ml	Präzision intra assay VK (%)	Präzision inter assay VK (%)
ROITT et al. (125)	1967	10	0,9	10
VAN HERLE et al. (156)	1973	1,6	5,6 - 8,3	14,5
OCHI et al. (96)	1975	10	7,7	7,6
PEZZINO et al. (106)	1977	2,5	6,0 - 10,1	9,3 - 15,9
BODLAENDER et al. (8)	1978	5	4 - 9	10 - 30
SCHNEIDER et al. (133)	1978	2	---	10,6 - 16,8
FELDT-RASMUSSEN et al. (39)	1979	1,7	3,6 - 8	11 - 15
SHLOSSBERG et al. (135)	1979	6	10,6	12,6
eigene Ergebnisse		5	3,4 - 24,5	10,1

Tab. 15: Vergleich von Sensitivität und Präzision der hTg-RIAs verschiedener Autoren mit den eigenen Ergebnissen

3.7.2 Sensitivität und Normalwerte

Entgegen der früheren Ansicht, daß das Thyreoglobulin normalerweise die Schilddrüse nicht verläßt, zeigten bereits HJORT (60) und ASSEM (2), daß bei gesunden Probanden hTg im Serum nachweisbar sein kann.

Abhängig von der Sensitivität des Tests (vgl. Tab. 15) und der untersuchten Normalpopulation geben die verschiedenen Autoren voneinander abweichende Normbereiche für hTg im Serum an. Diese Unterschiede erschweren den direkten Vergleich der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen. Normbereichsvergleiche gestalten sich außerdem deshalb schwierig, weil häufig Strumapatienten in die Normalkollektive miteinbezogen werden.

VAN HERLE et al. (161) haben die Angaben verschiedener Autoren in einer Tabelle verglichen und finden dabei keine Übereinstimmung. Wie bei jedem In-vitro-Test sollte daher auch für den hTg-RIA ein laboreigener Normbereich bestimmt werden.

3.7.3 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Die klinische Anwendung des hTg-RIA zeigte bei einer Reihe benigner Schilddrüsenerkrankungen erhöhte Thyreoglobulin-Spiegel: bei nodöser oder diffuser blander Struma (37, 39, 76, 84, 97, 102, 106, 107, 135, 144, 156), Hyperthyreose (37, 39, 44, 66, 96, 97, 102, 106, 144, 148) und Thyreoiditis (44, 49, 66, 97, 144, 156). Im Struma-Endemiegebiet konnten sowohl bei Kropfträgern (107, 158) als auch bei Probanden ohne Kropf (158) erhöhte Werte nachgewiesen werden. Patienten mit Hypothyreose haben dagegen meist Werte im unteren Normbereich (106, 144).

Die Ergebnisse bei den eigenen Patienten mit blander Struma sind mit denen vergleichbar, die in der Literatur für endemische Kropfgebiete angegeben werden (107, 114, 158). Interessant ist, daß die hTg-Werte bei gesunden Probanden im Endemiegebiet von Neu Guinea (158) sich nicht signifikant von denen der Strumaträger unterscheiden. Bei Struma-Patienten mit erblicher Belastung ergaben die Untersuchungen von TORRIGIANI et al. (144) höhere hTg-Spiegel, wobei diese Gruppe auch größere Strumen aufwies als Patienten ohne erbliche Belastung.

Während LEVINE et al. (76) und PEZZINO et al. (107) keine Korrelation zwischen hTg-Spiegel und Strumagröße fanden, berichteten TORRIGIANI et al. (144) über signifikant höhere Werte bei größeren Strumen. Die Ergebnisse am eigenen Untersuchungsgut unterstreichen die letztere Feststellung. SHLOSSBERG et al. (135) fanden allerdings nur bei Patienten mit multinodulärer Struma, dagegen nicht bei Solitärknoten eine signifikante Korrelation. Interessant ist weiterhin, daß sich bei den eigenen Patienten nach Strumaresektion, deren Opera-

tion länger als 5 Jahre zurücklag, hochsignifikant höhere hTg-Spiegel im Vergleich zu allen anderen Gruppen ergaben. Der Anteil der Rezidivstrumen in dieser Gruppe betrug auch 76 % (vgl. Abb. 5).

VAN HERLE et al. (158) konnten eine positive Korrelation zwischen den Thyreoglobulin-Werten im Serum und dem Logarithmus des TSH-Serumspiegels nachweisen. PINCHERA et al. (110) zeigten bei 6 Patienten mit euthyreoter Struma, daß die Suppression der TSH-Inkretion durch Schilddrüsenhormongabe mit einem Abfall der hTg-Konzentration einhergeht. PEZZINO et al. (106, 107) fanden dagegen keine TSH-Abhängigkeit der hTg-Spiegel und folgerten, daß bei sporadischen und endemischen blanden Strumen die mangelnde Jodierung des hTg für die verstärkte Sekretion verantwortlich sein könnte.

Bereits länger bekannt ist, daß nach einer akuten Traumatisierung der Schilddrüse hohe Thyreoglobulin-Spiegel im Serum nachzuweisen sind. Für Operationen belegten das LERMAN (75) und HJORT (60). Nach Radiojodtherapie wurden ebenfalls hohe hTg-Werte gefunden (40, 96, 110, 123, 144, 153). So überrascht auch nicht, daß in der akuten Phase der subakuten Thyreoiditis erhöhte Thyreoglobulin-Spiegel entdeckt wurden (144, 161). In diesen Fällen gelangen wahrscheinlich durch direkte Schädigung der Follikelzellen Kolloidanteile in die Zirkulation, die zu hohen hTg-Werten im Serum führen. Bei der subakuten Thyreoiditis kann der hTg-Spiegel aber noch lange erhöht bleiben, obwohl die klinischen Erscheinungen bereits abgeklungen sind (66).

Langfristige Verlaufsbeobachtungen nach Operation wurden bisher nicht mitgeteilt. Die eigenen Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, daß es nur kurzfristig nach einer Operation zu einer massiven Ausschüttung von Thyreoglobulin kommt, die nach zwei Wochen nicht mehr nachweisbar ist (vgl. Abb. 7). Unter der Annahme, daß die Halbwertszeit für hTg im Serum 14 Stunden beträgt (83), dürften innerhalb der ersten

48 Stunden nach Strumaresektion hTg-Spiegel vorliegen, welche die nach 5 Tagen beobachteten Werte erheblich übersteigen.

Nach Therapie mit J-131 bei Hyperthyreosen fanden sich stark erhöhte hTg-Werte zwischen 24 Stunden und 30 Tagen nach Verabreichung des Radiojods, die sich nach einigen Wochen wieder normalisierten (44, 66, 96, 110, 148). Bei Radiojodszintigrammen in der Routine (tracer-Dosis) war die Änderung vernachlässigbar (144). Durch die Radiojodtherapie kann es außerdem zu einer erhöhten Autoantikörper-Produktion kommen (86), welche die diagnostische Anwendung des hTg-RIA erschwert.

Im Rahmen der Hyperthyreose scheint das Thyreoglobulin besonders beim Morbus BASEDOW eine pathophysiologische Rolle zu spielen. Bei dieser Autoimmunerkrankung kommt einigen Immunglobulinen, den sog. TSAb, welche früher auch als LATS bezeichnet wurden, große Bedeutung zu. TSAb können die Freisetzung von hTg in die Zirkulation stimulieren (161). Bei der endokrinen Ophthalmopathie ist wahrscheinlich die Bindung von Thyreoglobulin-Antithyreoglobulin-Immunkomplexen an die Membranen der äußeren Augenmuskeln pathogenetisch wichtig (72).

Verschiedene Effekte auf die hTg-Spiegel von Patienten mit Hyperthyreose wurden in letzter Zeit bei der thyreostatischen Therapie beobachtet. Während HJORT et al. (62) über erhöhte Werte während der Therapie berichteten, stellten PEZZINO et al. (106) eine signifikante hTg-Spiegelsenkung fest. IZUMI und LARSEN (66) fanden unter Thyreostatika nach 4 und 6 Monaten keine Änderung der hTg-Werte. ULLER und VAN HERLE (148) beobachteten, daß der hTg-Spiegel am Ende der thyreostatischen Therapie möglicherweise einen brauchbaren Prognose-Index darstellt. Wenn das Thyreoglobulin unter der Therapie auf niedrige Werte sinkt, ist eine Remission wahrscheinlich. Wenn die hTg-Spiegel vor der Therapie hoch sind und nicht abnehmen, ist eine Exazerbation zu erwarten (148). GEMBICKI et al. (46) und GARDNER et al. (44) kamen zu demselben Ergebnis. So könnte die hTg-Bestimmung im Serum zu einem wichtigen prognostischen Parameter bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus

BASEDOW werden (161). Leider sind solche Vorhersagen nur für einen Teil der Patienten möglich, da das Problem der Interferenz von Autoantikörpern im hTg-RIA gerade bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus BASEDOW eine große Rolle spielt.

Mit der Hypothyreose beschäftigten sich nur wenige Autoren (106, 144). PEZZINO et al. (106) fanden bei 4 von 9 Patienten nicht meßbare hTg-Spiegel; die übrigen lagen im unteren Normbereich. Sie unterschieden sich im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung signifikant von der euthyreoten Kontrollgruppe. Hier spielt das Problem der Autoantikörper eine besonders große Rolle, da Hypothyreosen häufig Folge abgelaufener Immunthyreoiditiden sind.

Die Abgrenzung der verschiedenen benignen Schilddrüsenerkrankungen untereinander anhand der hTg-Spiegel ist im Einzelfall trotz statistisch nachzuweisender Unterschiede wohl kaum möglich, da die Überschneidungen zu groß sind (vgl. Abb. 4).

Wichtig erscheint die Feststellung, daß der hTg-RIA präoperativ keine Unterscheidung in benigne und maligne Prozesse ermöglicht (50, 84, 106, 132, 135).

3.7.4 Schilddrüsenmalignome, insbesondere differenzierte Karzinome

Die Nachsorgediagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist heute wohl das Hauptindikationsgebiet für die Thyreoglobulin-Bestimmung im Serum (13, 15, 30, 50, 81, 84, 98, 132, 135, 157, 159).

Bei den 161 Patienten, deren Seren postoperativ im Verlauf des Nachsorgeprogrammes der Abteilung für Nuklearmedizin untersucht wurden, fand sich auch bei einem anaplastischen Karzinom mit Metastasen (vgl. Tab. 14) ein erhöhter hTg-Spiegel (253 ng/ml). Andere Autoren berichteten dagegen über normale Werte bei diesem histologischen Typ (102, 106, 135, 157).

LO GERFO et al. (82) konnten aber mit der Immun-Peroxidase-Färbetechnik bei einem von drei anaplastischen Karzinomen

Thyreoglobulin im Gewebe nachweisen. Im untersuchten Fall lassen sich die hohen hTg-Spiegel dadurch erklären, daß der Primärtumor aus drei verschiedenen Differenzierungsstadien bestand. Die histologische Untersuchung ergab ein überwiegend anaplastisch, stellenweise noch papillär strukturiertes Adenokarzinom im linken Schilddrüsenlappen und ein in maligner Entartung begriffenes follikuläres Adenom im rechten Lappen. In einem seltenen Fall wie diesem kann der Thyreoglobulin-Spiegel erhöht sein, da die nach den WHO-Richtlinien (56) gestellte Diagnose "anaplastisches Karzinom" ja nur den überwiegenden histologischen Anteil des Tumors beschreibt. Die genaue Kenntnis der Histologie ist daher für die Beurteilung wichtig.

Sofern nach der Thyreoidektomie kein Restgewebe und keine Metastasen nachzuweisen waren, konnten beim differenzierten Karzinom niedrig normale oder nicht mehr meßbare hTg-Konzentrationen bestimmt werden (vgl. Abb. 8a und 8b). Postoperative Spiegel über 100 ng/ml, vielleicht sogar über 10 ng/ml nach einem Intervall von 4 Wochen müssen aber als metastasenverdächtig angesehen werden, selbst wenn das Radiojodszintigramm negativ ausfällt (115).

Da etwa 95 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome Thyreoglobulin produzieren (82), kommt der hTg-Bestimmung eine große Bedeutung zu. Metastasierende Tumoren zeigten sogar in 100 % der Fälle erhöhte Spiegel (98). Die Spezifität von 95 % und die Sensitivität von 89 % bei der Metastasensuche im eigenen Patientengut bekräftigen diese Ergebnisse (vgl. 3.6.3.2). Die hTg-Messung im Serum nach Thyreoidektomie kann also die Routineanwendung der Ganzkörperszintigraphie zur Metastasen- und Restgewebesuche bei differenzierten Karzinomen ergänzen (98, 141). Als weiterer Vorteil wird angegeben, daß bei nichtjodspeichernden Metastasen, die durch Szintigraphie nicht nachgewiesen werden können, in der Mehrzahl der Fälle der hTg-Spiegel erhöht sein soll (15). Diese Feststellung darf jedoch nicht kritiklos hingenommen werden (s.u.).

Die großangelegte Untersuchung von SCHNEIDER et al. (132) an 904 Patienten, die in der Kindheit eine Strahlentherapie wegen benigner Erkrankung im Hals- und Kopfbereich erhalten hatten, zeigte, daß die Plasma-Thyreoglobulin-Spiegel von verschiedenen Faktoren wie dem Alter bei Bestrahlung, der Latenzzeit und der totalen Strahlendosis abhängen. Eine Unterscheidung in benigne und maligne Schilddrüsenerkrankungen war allerdings nicht möglich. Dennoch sei die hTg-Bestimmung zusammen mit anderen Untersuchungen als Screening-Methode geeignet. DE GROOT et al. (28, 29), LO GERFO et al. (84) und SHLOSSBERG et al. (135) verneinen bzw. schränken diese Aussage ein.

Schwierig erscheint im Augenblick noch, einen genauen Grenzwert für Patienten mit Restgewebe oder Metastasen festzulegen. SHLOSSBERG et al. (135) berichteten über extrem hohe hTg-Werte bei Metastasen (bis zu 162 000 ng/ml!), während PACINI et al. (102) in ihrer Untersuchung eine erstaunlich gute Abgrenzung in der Höhe der hTg-Spiegel zwischen Lymphknoten- und Fernmetastasen fanden. BOTSCH et al. (15) beobachteten eine gute Abgrenzung der hTg-Spiegel von Patienten mit Metastasen gegen den von tumorfreien Patienten mit und ohne Schilddrüsenrest. Im Widerspruch hierzu stehen die eigenen Ergebnisse, nach denen bei Patienten mit Restgewebe eine Aussage zum Tumorstadium nur mit Einschränkungen möglich ist. Die Ergebnisse von HAGEMANN und SCHNEIDER (50) sind mit den eigenen in Einklang zu bringen.

Da fünf der Patienten mit Restgewebe (vgl. Tab. 13) hTg-Spiegel über 100 ng/ml aufwiesen, stellt sich die Frage, ob hier mit der Szintigraphie nicht entdeckte Metastasen vorhanden sein könnten. Andererseits könnte noch relativ viel Restgewebe bei der Operation zurückgeblieben sein. Die besondere Problematik liegt darin, daß bei einem erhöhten hTg-Wert nicht entschieden werden kann, ob der speichernde Bezirk im Halsbereich zurückgebliebenes Tumorgewebe oder tumorfreies Restschilddrüsengewebe darstellt.

Andererseits hatte ein Patient ohne Restgewebe (vgl. Tab. 13) hTg-Spiegel zwischen 10 und 100 ng/ml. Dieser schwer zu überprüfende Befund erfordert gesteigerte Wachsamkeit bei der Nachsorgeuntersuchung dieser sechs Patienten. Patienten, deren hTg-Spiegel bei nachweisbarem Restgewebe unter 100 ng/ml liegen, geben dagegen keinen unmittelbaren Grund zur Besorgnis, da auch nach subtotaler Strumaresektion (vgl. Abb. 3 und 7) deutlich meßbare hTg-Konzentrationen festzustellen waren (114, 115).

Die Verlaufskontrolle der Thyreoglobulin-Spiegel nach Operation oder Radiojodtherapie stellt eine wesentliche Hilfe bei der Indikationsstellung zur erneuten J-131-Therapie oder zu einer eventuellen Nachoperation dar. Die prognostische Beurteilung der hTg-Werte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom erfordert allerdings im allgemeinen ein Intervall zwischen der Operation bzw. Radiojodtherapie und der nächsten Serumgewinnung von mindestens 14 Tagen oder besser 4 Wochen (66, 83, 114). Sonst werden die durch die therapeutischen Maßnahmen bedingten hohen hTg-Spiegel falsch interpretiert. Erhöhte Werte nach diesem Intervall sprechen für Restgewebe oder Metastasen bei Schilddrüsenkarzinom (83).

Progredienz oder Regression von Metastasen lassen sich meist gut verfolgen (vgl. Abb. 9 bis 11). BOTSCH et al. (15), HAGEMANN und SCHNEIDER (50) und VAN HERLE (159), die vergleichbare Fallbeobachtungen mitteilen, kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Der Anstieg oder Abfall der hTg-Konzentration geht jedoch im Grad der Änderung nicht immer dem klinischen Verlauf parallel. So kann der hTg-Spiegel trotz progredienter Metastasierung nicht weiter ansteigen oder sogar leicht abfallen, wenn die Metastasen bei fortschreitender Entdifferenzierung die Fähigkeit Thyreoglobulin zu bilden verloren haben (vgl. 50).

Um die Untersuchung der Proteine von Schilddrüsentumoren hat sich die Arbeitsgruppe um VALENTA und LISSITZKY besonders verdient gemacht (78, 150, 151, 152, 154, 155). Die Gewebe von

Schilddrüsenkarzinomen, die keine Stoffwechselfunktionen mehr erfüllen können, produzieren auch kein Thyreoglobulin. Das gilt nicht nur für undifferenzierte, sondern auch für wenig differenzierte Karzinome, welche diese Fähigkeit verloren haben. Beim Vergleich von hTg aus Tumorgewebe und normalem Schilddrüsengewebe ergab sich als hervorstechendstes Merkmal der wesentlich geringere Jodgehalt des Tumor-Thyreoglobulins, der nur 1/10 bis 1/1000 des normalen Thyreoglobulins bei nicht radiojodspeicherndem Tumorgewebe betrug (150). In diesen Fällen kann eine J-131-Speicherung erst nach Ausschaltung sämtlichen normalen Schilddrüsengewebes entdeckt werden. Diese Untersuchungen bestätigen also die Bedeutung einer totalen Entfernung des Schilddrüsengewebes bei Karzinomen. Bei Tumoren, die überhaupt kein Jod speicherten, fehlte die Fähigkeit, Thyreoglobulin zu bilden (150). Diese Angabe widerspricht der Behauptung von BOTSCH et al. (15), daß bei nicht radiojodspeichernden Metastasen in der Mehrzahl der Fälle der hTg-Spiegel erhöht bleibt.

MONACO et al. (91, 92) entdeckten außerdem, daß Tumor-Thyreoglobulin von Ratten einen sehr geringen Sialsäuregehalt besitzt. Die Eigenschaften des isolierten Tumor-Thyreoglobulins zeigten sich für die Hormonogenese in vitro gegenüber normalem Thyreoglobulin unverändert; in vivo aber war diese Funktion gestört. Die Biosynthese ist dabei spezifisch bei der Formation der Oligosaccharidketten behindert. Daraus resultiert eine gestörte Jodination und Jodthyroninbildung (63). THOMAS-MORVAN et al. (143) kamen bei Untersuchung von humanen Schilddrüsenkarzinomen zu der Vermutung, daß die Synthesestörung einen der ersten Schritte bei der Hormonsynthese betreffen könnte. Eine genaue Aufdeckung eines oder mehrerer Defekte der Thyreoglobulinsynthese macht vielleicht in Zukunft die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze beim Schilddrüsenkarzinom möglich.

Die Freisetzung des Thyreoglobulins erfolgt normalerweise auf dem Lymphwege, da keine bedeutenden Mengen in das Blut der

Schilddrüsenvenen abgegeben werden (26). VAN HERLE et al. (158) zeigten, daß eine signifikante Korrelation zwischen dem Logarithmus des TSH-Spiegels im Serum und der hTg-Serumkonzentration besteht. Dafür sprechen auch die erhöhten Thyreoglobulin-Werte bei hypothyreoter Stoffwechsellage (vgl. Abb. 12) und bei Schwangeren (61, 144, 156), die bekanntlich einen erhöhten Schilddrüsenhormonbedarf haben. Ob die starke hTg-Freisetzung bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen auf dem physiologischen Lymphweg erfolgt, oder andere Mechanismen wie Zellschädigung oder Zerstörung durch den Tumor eine Rolle spielen, ist bis jetzt nicht geklärt.

Wichtig ist die Kenntnis der Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Blutentnahme, damit die hTg-Spiegel nach Thyreoidektomie nicht falsch interpretiert werden. Es bleibt allerdings noch genauer zu prüfen, wie stark sich eine endogene TSH-Stimulation auf den Thyreoglobulin-Spiegel auswirken kann. Bei deutlich pathologischen Werten (200 bis 400 ng/ml) dürften sich kaum Probleme ergeben, während grenzwertige Befunde (10 bis 100 ng/ml) mit Vorsicht betrachtet werden sollten. Die hTg-Bestimmung wird also die Szintigraphie nicht ersetzen können, wie es von TANG FUI et al. (141) vorgeschlagen wurde. Sie kann aber die anderen diagnostischen Maßnahmen wertvoll ergänzen.

Das Problem der Autoantikörper gegen hTg spielt auch bei den Karzinomen eine durchaus beachtenswerte Rolle (86). Im untersuchten Patientengut fanden sich durchschnittlich in 30 % (vgl. Abb. 8a und 8b und Tab. 11) erhöhte Antikörper-Titer. ROCHMAN et al. (124) berichteten ebenfalls von 30 % Antikörper-positiven Seren bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne Bestrahlung in der Kindheit, während Patienten, die in der Jugend bestrahlt worden waren, nur in 3 % positive Titer hatten.

3.7.5 Physiologische Schwankungen des hTg-Spiegels

Änderungen der hTg-Konzentration im Verlauf eines Tages wurden bis jetzt beim Menschen noch nicht untersucht. Variationen von Tag zu Tag wurden allerdings beobachtet.

OCHI et al. (96) und ROITT und TORRIGIANI et al. (125, 144) konnten keine statistisch signifikante Differenz zwischen Frauen und Männern nachweisen. Auch im eigenen Untersuchungsgut unterschieden sich Frauen und Männer nicht. Dagegen berichteten VAN HERLE et al. (156) und PEZZINO et al. (106) über signifikant höhere hTg-Spiegel bei Frauen.

Was den Einfluß des Alters betrifft, zeigten weder das Untersuchungsgut von PEZZINO et al. (106) noch das von TORRIGIANI et al. (144) eine signifikante Korrelation. FELDT-RASMUSSEN et al. (38) beobachteten dagegen mit ansteigendem Lebensalter höhere hTg-Werte (signifikanter Unterschied beim Vergleich zweier Gruppen von Frauen jünger bzw. älter als 40 Jahre). Im eigenen Patientengut zeigte sich ebenfalls eine Altersabhängigkeit. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß Strumen vor allem im Endemiegebiet im Alter an Zahl und Größe zunehmen.

Interessant ist, daß die hTg-Spiegel im Nabelvenenblut von Neugeborenen erhöht sind und sogar meist höher liegen als die der Mutter. Diese Beobachtung spricht dafür, daß das Thyreoglobulin nicht placentagängig ist (61, 99, 156). OSOTIMEHIN et al. (99) folgerten aus ihren Ergebnissen, daß sich die Messung von hTg im Nabelvenenblut als Screeningtest für eine angeborene Hypothyreose eignen könnte. Auch bei den zugehörigen Müttern fanden sich gegenüber einem Normalkollektiv signifikant höhere Werte (61, 156), wobei die Zahl der Frauen mit erhöhten hTg-Konzentrationen gegen Ende der Schwangerschaft bis zur Geburt zunahm (61, 144). Hierfür kann die vermehrte TSH-Freisetzung während der Schwangerschaft verantwortlich gemacht werden, die auch die häufige Größenzunahme von Strumen bei Graviden erklärt. Als Ursache kommt der erhöhte Hormonbedarf und die damit verbundene Steigerung der Hormonsynthese bei Schwangeren in Frage. Beim Neugeborenen wäre der Geburtsstreß eine mögliche Erklärung.

3.7.6 Abhängigkeit des hTg-Spiegels von der endogenen TSH-Stimulation

Die Untersuchungen an den eigenen thyreoidektomierten Patienten ergaben eine signifikante Abhängigkeit der Thyreoglobulin-Spiegel von der Schilddrüsenhormonsubstitution. Patienten nach Thyreoidektomie zeigten unter suppressiver Schilddrüsenhormontherapie (L-Thyroxin in Dosen von 200 - 400 µg/die) niedrigere hTg-Werte (vgl. Abb. 12) als ohne. Neben verständlicherweise niedrigen T_3- und T_4-Spiegeln ergaben sich ohne Schilddrüsenhormone (z.B. vor Radiojodtherapie) hohe TSH- und hTg-Spiegel. PINCHERA et al. (110) berichteten - allerdings ohne genaue Zahlenangaben - über ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom.

VAN HERLE et al. (156) fanden bei Gabe von Trijodthyronin einen Abfall der hTg-Konzentration. ULLER et al. (147) beobachteten eine unterschiedliche Reaktion der menschlichen Schilddrüse auf bovines TSH und endogenes TSH nach intravenöser TRH-Applikation. Die hTg-Gipfel lagen nach bovinem TSH bei 48 Stunden, nach TSH-Stimulation durch TRH bei 4 Stunden. Die Gipfel für T_3 und T_4 nach TRH fielen mit dem von hTg zusammen. PEZZINO et al. (106) kamen mit bovinem TSH zu ähnlichen Ergebnissen. Sie zeigten mit TSH-Stimulations- und T_3-Suppressionstests, daß die hTg-Freisetzung wahrscheinlich der Kontrolle der Hypophyse unterliegt. VAN HERLE et al. (158) wiesen eine signifikante Korrelation zwischen dem Logarithmus des TSH-Spiegels im Serum und der hTg-Serumkonzentration bei Personen aus einem Endemiegebiet in Neu Guinea nach. Die nachgewiesene hohe endogene TSH-Stimulation in der Jodmangel-Situation führt also zu einer erhöhten Thyreoglobulin-Freisetzung. Die Beurteilung der hTg-Spiegel erfordert daher die Berücksichtigung der Stoffwechsellage und der Jodversorgung der Schilddrüse.

Andererseits kann Thyreoglobulin wahrscheinlich selbst die Schilddrüsenfunktion stimulieren; dabei könnte es wie TSH

über die Vermehrung von cAMP wirken (17). Thyreoglobulin kann auch die Bindung von bovinem TSH an die spezifischen Rezeptoren in der humanen Schilddrüsen-Membran blockieren. Bei Vorliegen sehr hoher TSH-Konzentrationen ist die hTg-Bindung an den Rezeptor sogar erhöht (52).

Die Aufklärung der möglichen hTg-Eigenwirkung bleibt jedoch weiteren Forschungen vorbehalten. Die vorliegenden eigenen Daten unterstützen aber stark die These, daß hTg beim Gesunden unter der Kontrolle der Hypophyse in der Schilddrüse synthetisiert und in das Blut in geringen Mengen abgegeben wird.

3.8 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Für die klinisch-praktische Anwendung des hTg-RIA ergeben sich zur Zeit 2 Indikationsgebiete:

a) Die Therapiekontrolle und Prognosebeurteilung bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus BASEDOW.

b) Die Suche nach Restgewebe oder Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome im Rahmen des postoperativen Nachsorgeprogrammes.

Die Vorteile bei der Metastasensuche sind:

1. Das Thyreoglobulin ist ein spezifischer Tumormarker.
2. hTg-Konzentrationen über 100 ng/ml nach Thyreoidektomie sprechen in etwa 95 % für Metastasen.
3. Die hTg-Bestimmung ist eine wertvolle Ergänzung anderer Untersuchungen wie J-131-Szintigramm, Thorax-Röntgenbild, Skeletszintigramm usw.
4. Im Falle nicht radiojodspeichernder Metastasen kann sich die hTg-Bestimmung möglicherweise als wertvoll zur Verlaufskontrolle erweisen.

Die Nachteile bei der Metastasensuche sind:

1. Etwa 30 % der Seren von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom enthalten Thyreoglobulin-Autoantikörper und können deshalb für die Verlaufskontrolle nicht oder nur mit starken Einschränkungen verwertet werden.

2. Wegen der nachgewiesenen TSH-Abhängigkeit der hTg-Ausschüttung ist zur Steigerung der diagnostischen Sicherheit ein Absetzen der Schilddrüsenhormon-Substitution bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten erforderlich.

3. Eine sichere Normgrenze nach Thyreoidektomie läßt sich bis jetzt nicht festlegen. Außerdem gestattet die hTg-Bestimmung nicht, zwischen Tumorgewebe und tumorfreiem Schilddrüsenrestgewebe im Halsbereich zu unterscheiden.

4. Nach einer Schilddrüsenoperation bzw. einer Radiojodtherapie ist ein Intervall von mindestens zwei, besser vier Wochen bis zur nächsten Blutentnahme einzuhalten, um eine Erhöhung der hTg-Spiegel durch die therapeutischen Maßnahmen auszuschließen.

4. SONDERFALL C-ZELL-KARZINOM

4.1 BEDEUTUNG DES KALZITONINS IM STOFFWECHSEL

COPP und Mitarbeiter entdeckten 1962 einen "den Kalziumspiegel senkenden Faktor", den sie Kalzitonin (hCT) nannten. 1964 stellten FOSTER et al. fest, daß Kalzitonin in der Schilddrüse vorkommt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die parafollikulären C-Zellen dieses Hormon produzieren (zit. n. 27).

Kalzitonin ist ein artspezifisches Proteohormon. Es besteht aus einer linearen Kette von 32 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von 3418. Das Kalzitonin entfaltet seine Wirkung an den primären Zielorganen der kalzitropen Hormone: dem Skelet, den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt. Es stellt einen direkten Antagonisten des Parathormons dar. Die Wirkung ist hypokalzämisch und hypophosphatämisch. hCT hemmt die Kalzium-Freisetzung aus dem Knochen und senkt durch Erhöhung der Kalzium- und Phosphatausscheidung über die Niere den Serumspiegel von Kalzium und Phosphat. An der Niere hemmt es wie Parathormon die proximale Phosphatresorption. Kalzitonin erniedrigt den Spiegel des ionisierten Kalziums im Plasma innerhalb von 30 Minuten und besitzt eine kurze Halbwertszeit von nur 4 bis 12 Minuten. Beim Menschen scheint die physiologische Funktion für die Kalzium-Homöostase jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein (27, 74, 146, 149, 165, 166).

Die klinische Bedeutung liegt in der frühzeitigen Diagnose des C-Zell-Karzinoms, bei dem sich erhöhte hCT-Werte im Serum finden, die nach Pentagastrin-Belastung noch ansteigen (58, 70, 94). Dabei ist aber zu beachten, daß einige paraneoplastische Syndrome (z.B. bei Bronchial- oder Mammakarzinom) durch ektope Kalzitonin-Produktion ebenfalls zu hohen Serumkonzentrationen führen können (23, 25), die allerdings durch Pentagastrin nicht zu stimulieren sind. Auch bei

Nierenerkrankungen, in der Schwangerschaft und Laktation, bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie - weniger gesichert - bei Pankreatitis kann eine Hyperkalzitoninämie gefunden werden (20, 27, 73, 128, 145). Beim C-Zell-Karzinom finden sich allerdings - insbesondere nach Pentagastrin-Stimulation - vergleichsweise sehr viel höhere hCT-Spiegel als bei den anderen genannten Krankheitsbildern bzw. den physiologischen Normvarianten. Bei Patientinnen mit Osteoporose in der Postmenopause wurden erniedrigte hCT-Spiegel beobachtet (90).

4.2 WEITERE TUMOR-MARKER (CEA etc.)

Das C-Zell-Karzinom kann außerdem eine Reihe anderer Substanzen (65) produzieren und freisetzen. Dazu zählen Histaminase (3, 87), Serotonin (21, 87), CEA (19, 33, 51), ACTH (7, 21, 87), Prostaglandine (87, 169), CRF (7), Prolaktin-stimulierender Faktor (7) und Somatostatin (21). Klinisch diagnostische Bedeutung kommt allerdings nur dem CEA zu (118).

HAMADA et al. (51) fanden in 93 % (n = 15) der C-Zell-Karzinome erhöhte CEA-Werte, CALMETTES et al. (19) in 84 % (n = 106). Beide Autorengruppen betonen die relativ gute Übereinstimmung von erhöhten hCT- und CEA-Spiegeln, die postoperativ bei vollständiger Tumorentfernung auf normale Werte zurückgehen. Da aber CEA von einer Reihe heterogener Tumoren (vor allem im Gastrointestinaltrakt) gebildet wird (14, 95, 120), kann die CEA-Bestimmung nur als zusätzlicher Parameter herangezogen werden (19, 51). Die Messung von hCT ist daher wegen ihrer sehr hohen Spezifität und Sensitivität vorzuziehen.

4.3 RADIOIMMUNOLOGISCHER NACHWEIS VON KALZITONIN

Verwendet wurde ein industriell hergestellter RIA-Kit (Firma BYK-MALLINCKRODT, Dietzenbach) nach der Doppelantikörper-

Probe	Serum (µl)	hCT-Antiserum (µl)	J-125-hCT (µl)	Präzipitierendes Antiserum (µl)	9 % PEG-Lösung (µl)
T (3fach) Total-aktivität	-	-	100	-	-
Ub (3fach) Standard H	100	100 Tris-puffer	100	50	500
Standard (3fach)					
I 0 (pg/ml)					
H 78					
G 156					
F 312					
E 625	100	100	100	50	500
D 1 250					
C 2 500					
B 5 000					
A 10 000					
X (doppelt) Patienten-serum	100	100	100	50	500

I. Inkubation 18 bis 24 Stunden bei 4°C (Kühlschrank)

II. Inkubation 4 bis 5 Stunden bei 4°C (Kühlschrank)

Tab. 16: Pipettier- und Inkubationsschema des verwendeten hCT-RIA

Methode. Tab. 16 zeigt das Pipettier- und Inkubationsschema. Das erste Antiserum gegen hCT stammt von der Ziege; als präzipitierender Antikörper dient Anti-Ziege-Gammaglobulin vom Esel. Der Kalzitonin-Tracer ist mit J-125 markiert. Die hCT-Standards sind in Humanserum angesetzt, alle Reagenzien sind dem Kit gebrauchsfertig beigegeben. Bei der Durchführung des Tests sind zwei Inkubationsphasen von 18 bis 24 Stunden bzw. 4 bis 5 Stunden Dauer einzuhalten. Es ist besonders darauf zu achten, daß alle Arbeiten im Eisbad bei $4^{o}C$ auszuführen sind. Die Standardkurve wurde durch Dreifachbestimmungen, die Patientenproben und das mitgeführte Kontrollserum durch Doppelbestimmungen ermittelt. Als untere Nachweisgrenze wird vom Hersteller eine Konzentration von 50 pg/ml angegeben, die nach Überprüfung als korrekt beibehalten wurde. Seren mit hCT-Spiegeln über 10 000 pg/ml müssen zur genaueren Messung verdünnt werden. In drei Fällen erwies sich lipämisches Serum als Störfaktor, der falsch hohe Werte ergab.

Für die Probenvorbereitung sind bei der Kalzitonin-Bestimmung folgende Punkte äußerst wichtig: das Nüchternblut sollte in Polyäthylenröhrchen abgenommen werden. Es muß sofort zentrifugiert, das Serum abpipettiert und eingefroren werden. Der Einfluß von Temperatur und Zeit auf die hCT-Konzentration im Blut und im Serum ist in Abb. 13 dargestellt. Erhöhte hCT-Werte werden besonders dann gemessen, wenn das abgenommene Blut längere Zeit bei Raumtemperatur steht. Im Serum treten keine so großen Abweichungen von der Ausgangskonzentration auf. Bis zur radioimmunologischen Bestimmung müssen die Seren bei $-20^{o}C$ gelagert werden. Die Angabe des Herstellers, die Bestimmung möglichst innerhalb von 14 Tagen durchzuführen, läßt sich jedoch kaum einhalten, da die Kits nur etwa alle 4 Wochen lieferbar sind.

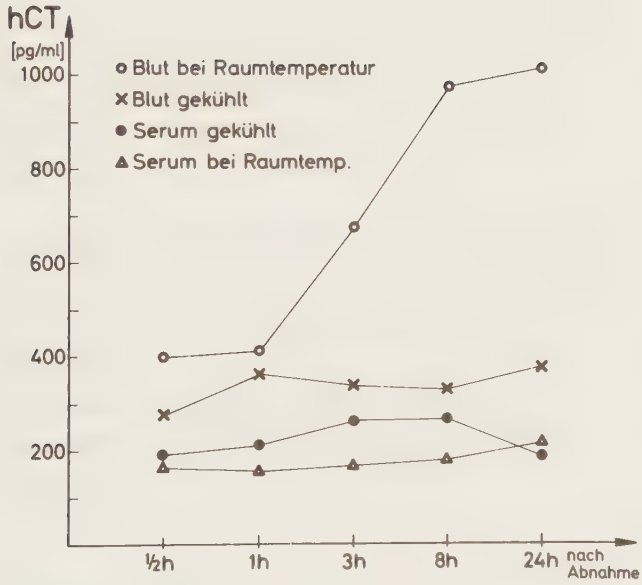

Abb. 13: Einfluß von Temperatur und Zeit auf die hCT-Konzentration im Blut und im Serum

4.4 UNTERSUCHUNGSGUT

Die Kalzitonin-Spiegel wurden im Serum von 197 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und 60 Gesunden gemessen. Darunter waren 16 Patienten mit C-Zell-Karzinom, 77 mit papillärem, 94 mit follikulärem und 10 mit anaplastischem Karzinom. Präoperativ konnte nur in zwei Fällen eines C-Zell-Karzinoms (familiäre Form) Serum gewonnen werden. Besonderer Wert kam der Verlaufskontrolle nach der Thyreoidektomie und der Suche nach Tumorrestgewebe oder Metastasen zu, in einem Teil der Fälle mit Hilfe der Pentagastrin-Stimulation oder des selektiven Venenkatheterismus (1, 25, 58, 93, 94, 113). Außerdem wurde bei Verwandten ersten Grades ein C-Zell-Karzinom ausgeschlossen, wenn Verdacht auf die familiäre Form (4, 48, 67, 142) bestand.

Die Stimulation der Kalzitonin-Inkretion erfolgte mit Pentagastrin (Gastrodiagnost®). Es wurde in einer Dosis von 5 µg/kg Körpergewicht in 5 bis 10 Sekunden injiziert. Die Patienten waren 12 Stunden nüchtern. Eine Schwangerschaft und eine bekannte allergische Bereitschaft wurden vorher ausgeschlossen. Trotzdem müssen die Einrichtungen für eine sofortige Notfalltherapie bereitstehen, da selten ein anaphylaktischer Schock auftreten kann (36). Venenblut wurde 15 Minuten vor Injektion, direkt nach und 2, 5 und 15 Minuten nach Injektion entnommen.

Die Durchführung der selektiven Venenkatheterisierung (n = 5) übernahm freundlicherweise die Medizinische Universitäts-Poliklinik Würzburg.

4.5 ERGEBNISSE

4.5.1 Präzision

Die inter assay - Präzision war mit einem Variationskoeffizienten von 11,9 % (n = 25) bei einer hCT-Konzentration von

1 000 pg/ml zufriedenstellend. Der intra assay - Variationskoeffizient lag mit 8,0 % (n = 15) bei einer mittleren hCT-Konzentration von 1080 pg/ml ebenfalls gut.

4.5.2 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Die Verteilung der Kalzitonin-Spiegel im Serum ist in Abb. 14 wiedergegeben. Abb. 14 läßt erkennen, daß die in der Literatur angegebene Normbereichsgrenze von 300 pg/ml (zit. n. 103) für das eigene Untersuchungsgut übernommen werden kann. Unter der Annahme dieses Grenzwertes weisen alle bis auf drei Patienten mit differenziertem Karzinom normale bzw. nicht mehr meßbare Werte auf. Die gesunde Vergleichsgruppe zeigt bis auf zwei Ausnahmen nur Werte unter 200 pg/ml.

Abb. 15 gibt die Verteilung der hCT-Spiegel der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne Metastasen wieder. Diese wurden dafür nach der J-131-Szintigraphie in Patienten mit Schilddrüsenrestgewebe und ohne Restgewebe unterteilt.

Der statistische Vergleich ergibt bei den Gesunden und den differenzierten Karzinomen keinen Geschlechtsunterschied. Ebenso lassen sich keine signifikanten Differenzen zwischen Gesunden, dem Kollektiv der differenzierten und anaplastischen Karzinome finden. Auch zwischen Patienten mit und ohne Schilddrüsenrestgewebe (ohne Metastasen) bestehen keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

Wenn die Patienten mit differenziertem Karzinom in die Altersklassen 0 - 20, 21 - 40, 41 - 60 und über 60 Jahre - Frauen und Männer jeweils zusammen - aufgeteilt werden, zeigt sich trotz zunehmend abfallender Tendenz mit dem Alter (vgl. Abb. 16) nur zwischen den Gruppen 21 - 40 und über 60 Jahre ($P < 0,02$) ein signifikanter Unterschied. Bei der kleinen Gruppe (n = 8) der 0 - 20jährigen scheitert der Nachweis an der geringen Fallzahl.

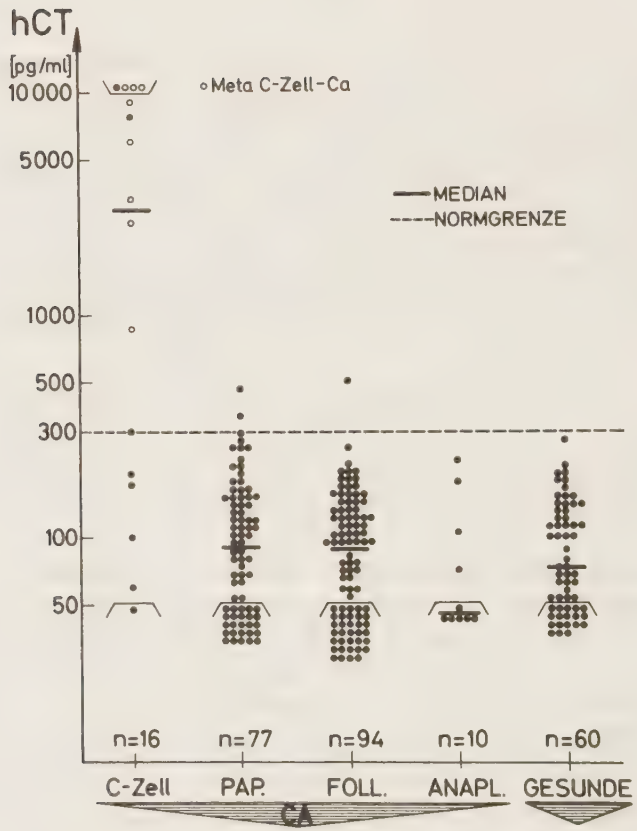

Abb. 14: Ergebnisse der hCT-Bestimmung im Serum von 197 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und 60 Gesunden

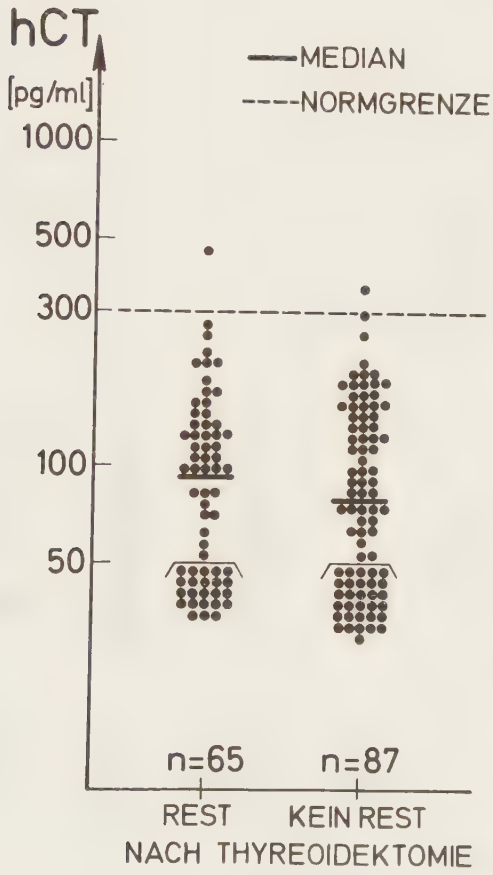

Abb. 15: Ergebnisse der hCT-Bestimmung im Serum von 152 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne Metastasen (mit und ohne Schilddrüsenrestgewebe)

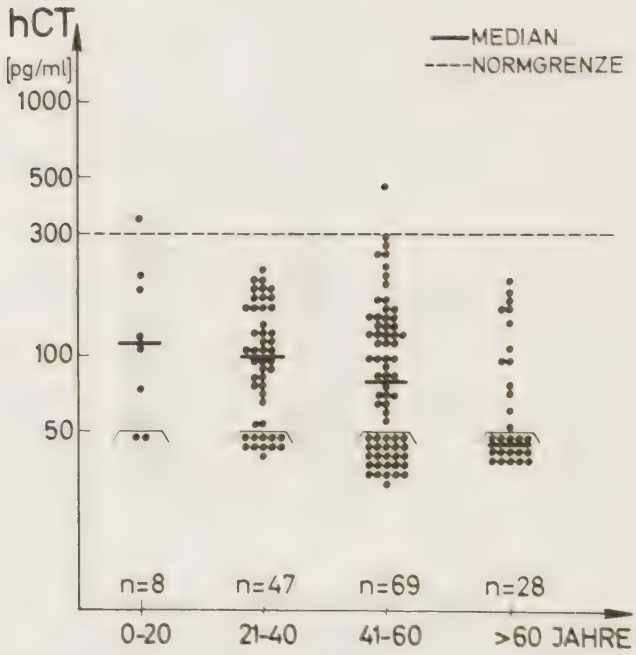

Abb. 16: Verteilung der hCT-Spiegel bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne Metastasen (n = 152) nach Aufteilung in Altersklassen

4.5.3 Patienten mit C-Zell-Karzinom

Von den 16 Patienten mit C-Zell-Karzinom wiesen 8 postoperativ erhöhte hCT-Werte im Serum auf, 6 tumorfreie Patienten hatten normale Spiegel. Bei den 4 Patienten mit den höchsten hCT-Spiegeln konnten Erhöhungen der hCT-Spiegel zwischen dem 50- und 500-fachen des oberen Normwertes beobachtet werden. In Abb. 14 sind die Werte der Patienten mit gesicherten Metastasen besonders gekennzeichnet.

Bei der Verlaufskontrolle gingen die Kalzitonin-Erhöhungen dem klinischen Verlauf in etwa parallel. Abb. 17 läßt die Änderung der hCT- und CEA-Spiegel bei einer 58jährigen Patientin mit einem in die Halslymphknoten und -weichteile metastasierenden C-Zell-Karzinom erkennen. Die wichtigsten Daten sind der Abbildung zu entnehmen (13).

Die Pentagastrin-Stimulation bei 4 Patienten mit normalen postoperativen hCT-Basisspiegeln ergab zweimal normale Konzentrationen, zweimal jedoch deutliche Anstiege nach Pentagastrin-Injektion. Bei 15 Verwandten ersten Grades fand sich in 2 Fällen nach Pentagastrin-Stimulation ein pathologischer Anstieg der hCT-Spiegel. Die Operation führte bei beiden Patienten (Söhne einer Patientin mit C-Zell-Karzinom) zur Entfernung hyperplastischen C-Zell-Gewebes, welches als eine Vorstufe des Karzinoms aufgefaßt werden kann. Postoperativ fiel der Pentagastrin-Test normal aus.

Die Nebenwirkungen der Pentagastrin-Stimulation äußerten sich in Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit und waren nur von kurzer Dauer.

Die Bestimmung der Proben, die durch selektiven Venenkatheterismus ($n = 5$) gewonnen wurden, ließen bei 3 Patienten die Lokalisation von Metastasen im Halsbereich zu. Abb. 18 zeigt als Beispiel das Ergebnis der Venenkatheterisierung bei einer 65jährigen Patientin mit C-Zell-Karzinom. Es fand sich ein erhöhter Wert im Vergleich zur anderen Seite im Bereich des Zusammenflusses der linken Vena jugularis und Vena subclavia.

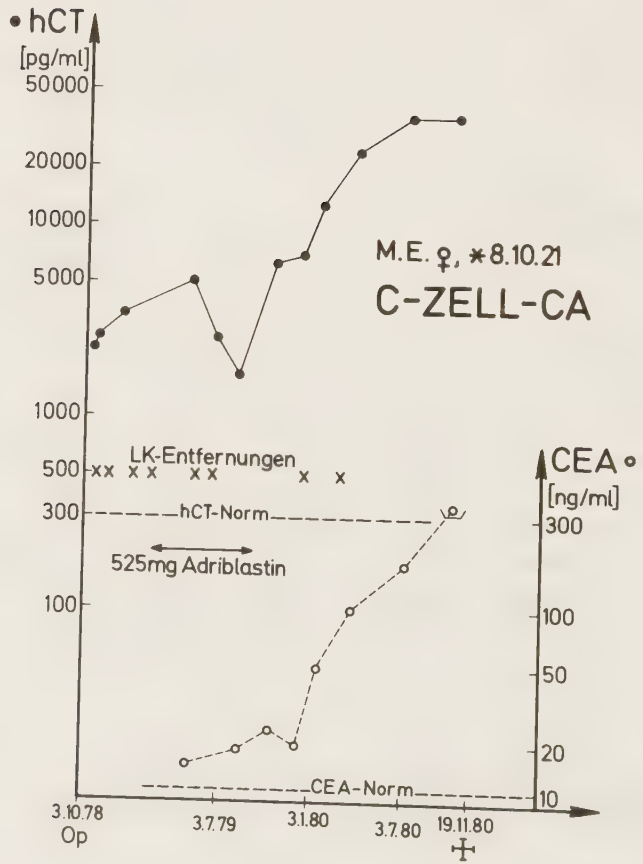

Abb. 17: Verlauf der hCT- und CEA-Spiegel nach Thyreoidektomie und mehrfacher Lymphknotenentfernung bei einer 58jährigen Patientin mit einem in die Halslymphknoten und -weichteile metastasierenden C-Zell-Karzinom

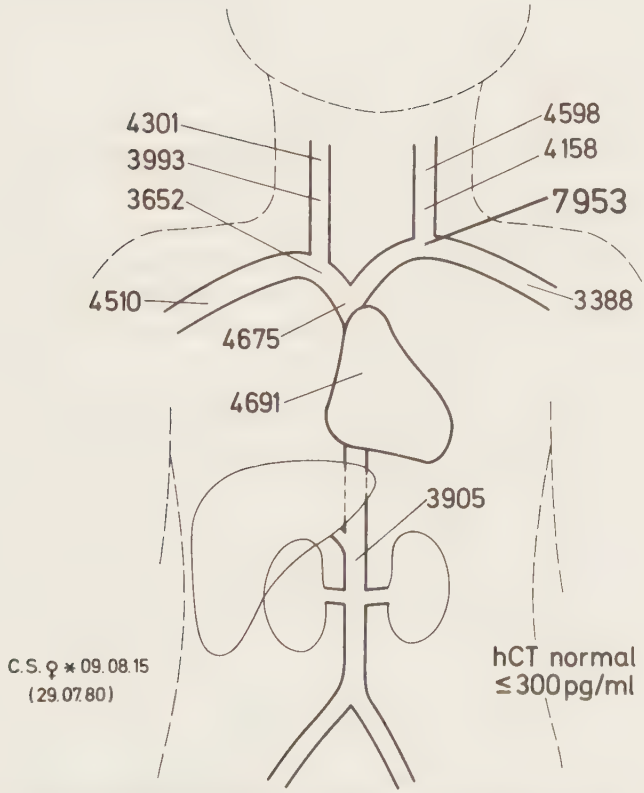

Abb. 18: Schema der selektiven Venenkatheterisierung bei einer 65jährigen Patientin mit einem in die Halsweichteile metastasierenden C-Zell-Karzinom

Durch die im Anschluß an die selektive Venenkatheterisierung vorgenommene Operation wurde ein in die Weichteile infiltrierendes Tumorrezidiv in diesem Bereich bestätigt (13).

4.6 DISKUSSION

Umfassende Fallzusammenstellungen über das C-Zell-Karzinom finden sich bei CHONG et al. (22), FLETCHER (41), LJUNGBERG (80) und WILLIAMS et al. (167).

Die zum Teil stark erhöhten Kalzitonin-Spiegel bei den Patienten mit C-Zell-Karzinom stehen in Einklang mit den grundlegenden Untersuchungen anderer Autoren (25, 27, 45, 68, 93, 112, 113, 127, 137, 142).

Die Empfindlichkeit des verwendeten RIA ist mit den meisten Werten, die in der Literatur (32 bis 100 pg/ml) angegeben werden, vergleichbar (45, 54, 112, 127). In drei neueren Arbeiten beträgt die Sensitivität des Testes 1 bis 8 pg/ml (59, 73, 103). Bei der Präzisionskontrolle liegt die eigene inter assay - Variabilität eher niedriger als die anderer Autoren, die 7,7 % bis 20 % angeben (45, 59, 73, 103, 112, 127). Der intra assay - Variationskoeffizient schneidet mit 8,0 % ebenfalls gut ab.

Das C-Zell-Karzinom ist nicht nur wegen der Produktion von Kalzitonin und verschiedener anderer Substanzen interessant, sondern auch wegen der Vielfalt seiner Pathologie. Das C-Zell-Karzinom wurde erst 1959 als klinisch-pathologische Einheit von HAZARD et al. (53) beschrieben, nachdem es vorher ohne Einschränkungen zu den anderen Schilddrüsenkarzinomen gezählt wurde. Es gehört nach PEARSE et al. zu den sog. APUDomen (105). Die verschiedenen APUD-Zellen entstammen entwicklungsgeschichtlich dem Neuralrohr, sind auf viele endokrine Organe verteilt und zur Produktion von Polypeptid-Hormonen befähigt. Die Abkürzung APUD beschreibt die gemeinsame Fähigkeit dieser Zellen, Vorstufen von Aminen aufzunehmen und

zu dekarboxylieren (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

1961 konnte SIPPLE zum ersten Mal statistisch sichern, daß das C-Zell-Karzinom häufiger mit einem Phäochromozytom vergesellschaftet ist, als dies nach dem Zufallsprinzip möglich wäre (136). Die weitere Aufklärung des Zusammenhanges führte dann zur Entdeckung der familiären Form, die häufig zusammen mit anderen multiplen endokrinen Neoplasien vorkommt (4, 48, 67, 142). Daher leitet sich die Bedeutung der hCT-Bestimmung nach Pentagastrin-Stimulation zum Ausschluß einer Miterkrankung von Blutsverwandten im Rahmen der familiären Form des C-Zell-Karzinomes ab. So wurde im eigenen Patientengut präoperativ bei den beiden Söhnen einer Patientin mit diesem Tumor durch den Pentagastrin-Test der Verdacht auf ein C-Zell-Karzinom erhoben, der postoperativ bestätigt wurde. Insbesondere hCT-Spiegel über 5 000 pg/ml sprechen ziemlich sicher für ein C-Zell-Karzinom und nicht für ektope Hormonproduktion (vgl. 23, 25).

Nach der Thyreoidektomie, welche die einzige wirklich sichere Therapie darstellt (10), ist die Kalzitonin-Bestimmung von großer Bedeutung für die frühzeitige Erkennung eines Rezidivs oder von Metastasen. Der Pentagastrin-Test und der selektive Venenkatheterismus stellen wertvolle Ergänzungen zur hCT-Bestimmung im peripheren Venenblut dar (1, 13, 25, 58, 93, 94, 113). Die selektive Venenkatheterisierung kann dann eine Hilfe sein, wenn andere diagnostische Methoden bei der Metastasenlokalisation nicht zum Erfolg führen (vgl. Abb. 18). Der Pentagastrin-Test erscheint als sicherstes Stimulationsverfahren (93), da er den stärksten Anstieg der hCT-Konzentration im Serum ergibt, und der Angriffspunkt des Pentagastrins wahrscheinlich unmittelbar an der parafollikulären C-Zelle liegt. Dieser Test führt nur zu geringen Nebenwirkungen - von wenigen Ausnahmen abgesehen - und kann ambulant erfolgen.

Über physiologische Schwankungen, z.B. Tag-zu-Tag-Variation der hCT-Spiegel, wurde berichtet (zit. n. 27). Auch eine circadiane Änderung wurde bei 2 von 4 Patienten mit C-Zell-Karzinom festgestellt, die nach dem Mittagessen stark erhöhte Werte aufwiesen, wahrscheinlich als Folge der natürlichen Gastrin-Inkretion (162).

Während im eigenen Patientengut und bei PARTHEMORE und DEFTOS (103) kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern bestand, fanden sich bei HEATH III und SIZEMORE (54) sowie HILLYARD et al. (59) deutlich höhere hCT-Spiegel bei Männern. Nach Pentagastrin stiegen die Werte bei Männern wesentlich stärker an (54, 103).

Die eigenen Ergebnisse lassen eine Abnahme der hCT-Spiegel mit zunehmendem Alter erkennen, die allerdings statistisch nur für den Vergleich der 21 - 40jährigen mit den über 60jährigen ($P < 0{,}02$) zu beweisen ist (vgl. Abb. 16). PARTHEMORE und DEFTOS (103) fanden keine Altersunterschiede bei Erwachsenen.

Physiologisch hohe hCT-Werte wurden in der Schwangerschaft (59, 73, 127, 128) und unter Kontrazeptiva (59) nachgewiesen. Nach Fütterung laktierender Ratten kamen TOVERUD et al. (145) zu ähnlichen Ergebnissen. SAMAAN et al. (127, 128) stellten fest, daß die Höhe der hCT-Spiegel bei Schwangeren und deren Neugeborenen folgendermaßen abnimmt: Umbilikalarterie, Umbilikalvene, Schwangere, weibliche Kontrollpersonen. Bei Neugeborenen post partum waren die hCT-Konzentrationen sehr hoch und sanken etwa bis zum 10. Lebensjahr auf normale Werte. KOVARIK et al. (73) bestätigten diese Messungen und folgern daraus, Kalzitonin könnte eine wichtige physiologische Rolle beim Neugeborenen und Kleinkind erfüllen. Deutlich erhöhte Spiegel wiesen 19 Kinder mit neonataler Hypokalzämie und einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen auf. Sie hatten 2 bis 20fach höhere Werte als normale Erwachsene, die in den ersten Lebenstagen maximal hoch waren (20).

Bei Osteoporose in der Postmenopause wurden dagegen niedrigere Werte als bei Kontrollgruppen gemessen. Das Parathormon

bei diesen Patientinnen war aber normal. MILHAUD et al. (90) stellen deshalb die These auf, daß das Kalzitonin, nicht das Parathormon eine Rolle bei der Entstehung von Osteoporosen spiele.

Interessanterweise konnte im eigenen Untersuchungsgut keine signifikante Differenz zwischen Gesunden und Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie nachgewiesen werden. Es bestand auch kein sicherer Unterschied zwischen Patienten mit Restgewebe ohne Metastasen und solchen ohne Schilddrüsenrest (vgl. Abb. 14 und 15). Daraus läßt sich ableiten, daß Kalzitonin nach der Thyreoidektomie ektop produziert werden muß, wahrscheinlich von anderen APUD-Zellen, welche die Funktion der C-Zellen übernehmen könnten.

Die Problematik der Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der radioimmunologischen Bestimmung von hCT und hTg sei abschließend an einem exemplarischen Fall dargestellt: Eine jetzt 56jährige Patientin wurde am 8.5.1979 strumareseziert und am 11.5.1979 thyreoidektomiert. Der histologische Befund wurde als "überwiegend medullär wachsende Tumorzellverbände aus hochzylindrischen, angedeutet spindeligen Zellen" beschrieben. Es konnte Amyloid nachgewiesen werden. Die Diagnose lautete folglich C-Zell-Karzinom.

Im Rahmen des Nachsorgeprogrammes konnten zweimal durch Skelet- und Leberszintigraphie entsprechende Metastasen ausgeschlossen werden. Im Radiojodszintigramm mit 250 µCi zeigte sich keine Speicherung. Röntgenologisch wurden kurz nach der Thyreoidektomie Lungenmetastasen vermutet. Nach sechs Monaten bestätigte sich der Verdacht. Eine multiple endokrine Neoplasie wurde ausgeschlossen. Sämtliche Kalzitonin-Bestimmungen, ebenso zwei Pentagastrin-Tests waren normal. Die CEA-Bestimmung ergab Werte zwischen < 2 und 10 ng/ml (Norm < 10 ng/ml). Im weiteren Verlauf zeigten die Lungenmetastasen keine Progredienz. Da das zweite Radiojodszintigramm mit 2 mCi J-131 nach neun Monaten speicherndes Restgewebe im Halsbereich ergab, wurde am

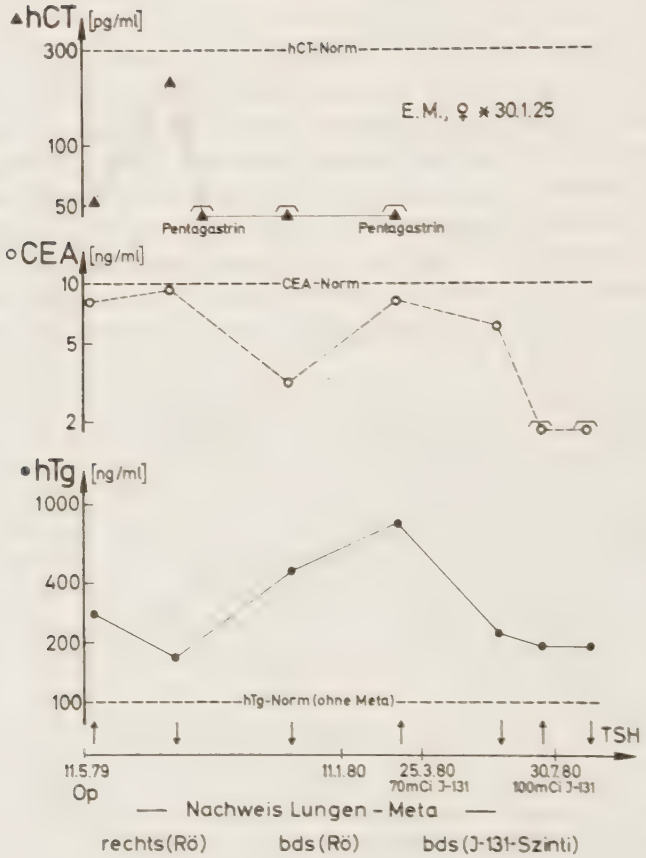

Abb. 19: Verlauf der hTg-, hCT- und CEA-Spiegel nach Thyreoidektomie bei einer 56jährigen Patientin mit Lungenmetastasen. Zunächst histologisch als C-Zell-Karzinom, jetzt aufgrund der radioimmunologischen Diagnostik als follikuläres Karzinom klassifiziert.

25.3.1980 die 1. Radiojodtherapie durchgeführt. Im Posttherapie-Scan fanden sich dann zwei Speicherherde im Halsbereich sowie zusätzlich speichernde Lungenmetastasen. Dazu kam, daß die Thyreoglobulin-Spiegel während des ganzen Verlaufes metastasenverdächtig erhöht waren. Alle klinischen und biochemischen Befunde sprachen somit gegen ein C-Zell-Karzinom. Den Verlauf zeigt Abb. 19.

Da die In-vivo- und In-vitro-Diagnostik eindeutig ein C-Zell-Karzinom ausschloß, wurde jetzt nach erneuter Prüfung des histologischen Befundes vom Pathologen eine Umklassifikation in ein follikuläres Karzinom vorgenommen. Der Fall beweist, daß die hTg- und hCT-Bestimmung wegen ihrer hohen Spezifität im Falle des auch für den erfahrenen Pathologen diagnostisch schwierigen Schilddrüsenkarzinoms zusätzliche Sicherheit bieten können.

4.7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Kalzitonin-Bestimmung ist geeignet:

1. Ein C-Zell-Karzinom frühzeitig zu erkennen und präoperativ zu sichern.
2. Zur Verlaufskontrolle nach der Thyreoidektomie.
3. Zur Metastasen-Lokalisation nach selektiver Venenkatheterisierung.
4. Zur ergänzenden Überprüfung des histologischen Befundes.
5. Nach Pentagastrin-Stimulation als Screening-Test bei Verdacht auf die familiäre Form des C-Zell-Karzinoms (multiple endokrine Neoplasie Typ IIa).

5. ZUSAMMENFASSUNG

1) Die vorliegende Arbeit veranschaulicht die Berechnung von 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der "life table" Methode bei 229 Patienten mit papillärem, follikulärem bzw. anaplastischem Karzinom der Schilddrüse. Sie diskutiert Vorteile und Nachteile der Methodik und stellt den berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten die Überlebensraten alters- und geschlechts-angepaßter Normalkollektive gegenüber. Der statistische Test nach SMIRNOFF ergibt nur für das anaplastische Karzinom signifikante Unterschiede, sowohl beim Vergleich mit dem entsprechenden Normalkollektiv als auch mit den anderen beiden histologischen Typen. Die Patienten mit anaplastischem Karzinom haben bei einer 50 %-Überlebenszeit von 87 Tagen für Frauen und 93 Tagen für Männer eine infauste Prognose. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen (Frauen jeweils zuerst genannt) für das papilläre Karzinom 96 % bzw. 87 %, für das follikuläre 89 % bzw. 94 % und für das anaplastische 12 % bzw. 0 %.

   Die Patienten mit differenziertem Karzinom, die alle mit Radiojod nachbehandelt worden sind, weisen eine gute Prognose auf. Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur zeigt, daß die Prognose der Patienten mit differenziertem Karzinom nach Thyreoidektomie und anschließender hochdosierter Radiojodtherapie besser ist als bei Patienten nach unvollständiger Thyreoidektomie und ohne Radiojodtherapie.

2) Die Präzision des geprüften, industriell hergestellten RIA-Kit für humanes Thyreoglobulin (hTg) ergibt befriedigende Variationskoeffizienten. Die hTg-Bestimmung mit diesem RIA zeigt bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose, blande Struma, Knotenstruma) erhöhte Spiegel. Die Höhe der hTg-Werte korreliert dabei mit der

Größe der Struma. Bei Patienten über 40 Jahren finden sich signifikant höhere hTg-Spiegel. Unter TSH-supprimierender Schilddrüsenhormon-Therapie (L-Thyroxin) ergeben sich beim intraindividuellen Vergleich hochsignifikant niedrigere Thyreoglobulin-Konzentrationen. Nach Operation und Radiojodtherapie steigen die hTg-Werte während ca. 2 Wochen stark an.

Bei den Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom erweist sich der neue hTg-RIA als wertvoller zusätzlicher Parameter zur Verlaufskontrolle. Dafür sprechen die hohe Spezifität von 95 % und die gute Sensitivität von 89 % (bei Annahme eines oberen Grenzwertes von 100 ng/ml) bei der Metastasensuche nach Thyreoidektomie. Bei bis zu 30 % der Patienten treten allerdings hTg-Autoantikörper auf, welche die Aussagekraft der hTg-Bestimmung erheblich einschränken können.

3) Die Präzision des untersuchten, industriell hergestellten RIA-Kit für humanes Kalzitonin (hCT) ist zufriedenstellend. Die hCT-Bestimmung eignet sich hervorragend zur prä- und postoperativen Diagnostik beim C-Zell-Karzinom der Schilddrüse. Eindeutig erhöhte Werte finden sich bei den anderen histologischen Typen nicht. Bei jüngeren Patienten zeigen sich höhere hCT-Spiegel als bei älteren Patienten. Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sinken nach der Thyreoidektomie die hCT-Werte nicht ab, sondern bleiben im Normbereich (wahrscheinlich durch ektope Produktion). Der selektive Venenkatheterismus kann bei der Metastasenlokalisation hilfreich sein, wenn andere diagnostische Maßnahmen nicht zum Ziel führen. Die hCT-Bestimmung nach Pentagastrin-Stimulation ist im Rahmen der familiären Form des C-Zell-Karzinoms die sicherste Methode, um die Miterkrankung eines Blutsverwandten ersten Grades auszuschließen. Die radioimmunologische Bestimmung von hCT und hTg kann außerdem zur ergänzenden Überprüfung des histologischen Befundes herangezogen werden.

Dem Referenten der Arbeit

Herrn Professor Dr.med. Wilhelm Börner

danke ich aufrichtig für die Überlassung des Themas und die uneingeschränkte Möglichkeit, an seiner Abteilung zu arbeiten. Besonderen Dank schulde ich ihm für die stetige Aufgeschlossenheit und das große persönliche Engagement beim Fortgang der Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr.med. Christoph Reiners

danke ich besonders für vielfältigen Rat und seine Hilfe bei der Erarbeitung des wissenschaftlichen Themas, für kritische Durchsicht und Beratung bei vielen technischen Einzelheiten. Für die endgültige Gestalt der Arbeit hat er mir zahlreiche Hilfen gegeben.

Bei den statistischen und biomathematischen Problemen war mir

Herr Akademischer Direktor Diplom-Physiker Erich Moll

mit seinem Rat immer hilfreich.

Bei den Laboruntersuchungen danke ich

Frl. Grelle, Frau Knorr und Frau Oberleitner

für die sorgfältige Ausführung, die wesentliche Voraussetzung für das Gelingen der Arbeit war.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ARGÉMI, B., HOURS, M.C., KASBARIAN, M., GRISOLI, J., CANNONI, M., CODACCIONI, J.L., SIMONIN, R.
Localization of metastatic medullary carcinoma by immunoreactive calcitonin assay
Hormon. Metab. Res. 9 (1977) 248-249

2 ASSEM, E.S.K.
Thyroglobulin in the serum of parturient women and newborn infants
The Lancet i (1964) 139-141

3 BAYLIN, S.B., BEAVEN, M.A., BUJA, L.M., KEISER, H.R.
Histaminase activity: a biochemical marker for medullary carcinoma of the thyroid
Am. J. Med. 53 (1972) 723-733

4 BAYLIN, S.B.
The multiple endocrine neoplasia syndromes: implications for the study of inherited tumors
Seminars in Oncology 5 (1978) 35-45

5 BEIERWALTES, W.H.
The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine
Semin. Nucl. Med. 8 (1978) 79-94

6 BERKSON, J., GAGE, R.P.
Calculation of survival rates for cancer
Mayo Clin. Proceed. 25 (1950) 270-286

7 BIRKENHÄGER, J.C., UPTON, G.V., SELDENRATH, H.J., KRIEGER, D.T., TASHJIAN, A.H., Jr.
Medullary thyroid carcinoma: ectopic production of peptides with ACTH-like, corticotrophin releasing factor-like and prolactin production-stimulating activities
Acta endocr. 83 (1976) 280-292

8 BODLAENDER, P., ARJONILLA, J.R., SWEAT, R., TWOMEY, S.L.
A practical radioimmunoassay of thyroglobulin
Clin. Chem. 24 (1978) 267-271

9 BODLAENDER, P., ARJONILLA, J.R., TWOMEY, S.L.
Sensitive radioimmunological screening test for anti-thyroglobulin autoantibodies
Clin. Chem. 24 (1978) 272-274

10 BÖRNER, W., EICHNER, R., REINERS, CHR. RUPPERT, G., SCHAFFHAUSER, R., SEYBOLD, K.
Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms
Therapiewoche 28 (1978) 9272-9291

11 BÖRNER, W., WEBER, A., MOLL, E., REINERS, CHR., FICHTE, H.
Spontanverlauf der Schilddrüsenfunktion nach Resektion euthyreoter Strumen
in: Nuklearmedizin, Die klinische Relevanz der Nuklearmedizin, Hrsg.: SCHMIDT, H.A.E., RICCABONA, G. Schattauer, Stuttgart - New York 1980, 442-445

12 BÖRNER, W., REINERS, CHR.
Die Aufgaben des Nuklearmediziners in der Therapie des Schilddrüsen-Karzinoms
Med. Klin. 75 (1980) 80-87

13 BÖRNER, W.
Nachsorgemaßnahmen
Symposium der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms, Bonn, 3.-4.4.1981

14 BOOTH, S.N., KING, J.P.G., LEONARD, J.C., DYKES, P.W.
Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders
Gut 14 (1973) 794-799

15 BOTSCH, H., SCHULZ, E., LOCHNER, B.
Serum-Thyreoglobulinbestimmung zur Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 1072-1074

16 BUBENHOFER, R., HEDINGER, CHR.
Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 733

17 BURKE, G., SZABO, M.
Effects of thyroglobulin on thyroid function
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 552-560

18 BYAR, D.P., GREEN, S.B., DOR, P., WILLIAMS, E.D., COLON, J., VAN GILSE, H.A., MAYER, M., SYLVESTER, R.J., VAN GLABBEKE, M.
A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group
Europ. J. Cancer 15 (1979) 1033-1041

19 CALMETTES, C., MOUKHTAR, M.S., MILHAUD, G.
Plasma carcinoembryonic antigen versus plasma calcitonin in the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid
Cancer Immunol. Immunother. 4 (1978) 251-256

20 CANNAROZZI, D.B., CANALE, D.D., DONABEDIAN, R.K.
Hypercalcitoninemia in infancy
Clinica Chimica Acta 66 (1976) 387-392

21 CAPELLA, C., BORDI, C., MONGA, G., BUFFA, R., FONTANA, P., BONFANTI, S., BUSSOLATI, G., SOLCIA, E.
Multiple endocrine cell types in thyroid medullary carcinoma. Evidence for calcitonin, somatostatin, ACTH, 5 HT and small granule cells
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 377 (1978) 111-128

22 CHONG, G.C., BEAHRS, O.H., SIZEMORE, G.W., WOOLNER, L.H.
Medullary carcinoma of the thyroid gland
Cancer 35 (1975) 695-704

23 COOMBES, R.C., HILLYARD, C., GREENBERG, P.B., MAC INTYRE, I.
Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours
The Lancet (1974) 1080-1083

24 CUTLER, S.J., EDERER, F.
Maximum utilization of the life table method in analyzing survival
J. Chron. Dis. 8 (1958) 699-712

25 DAMBACHER, M.A., HUNZIKER, W., FISCHER, J.A.
Die Bedeutung des Plasma-Calcitonins für die klinische Diagnostik
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1191-1193

26 DANIEL, P.M., PLASKETT, L.G., PRATT, O.E.
The lymphatic and venous pathways for the outflow of thyroxine, iodoprotein and inorganic iodide from the thyroid gland
J. Physiol. 188 (1967) 25-44

27 DEFTOS, L.J.
Calcitonin in clinical medicine
in: Advances in Internal Medicine 23
Hrsg.: STOLLERMANN, G.H.
Year Book Medical Publishers, Inc. 1978

28 DE GROOT, L.J., REFETOFF, S., VAN HERLE, A.J., ULLER, R.P., ROCHMAN, H., HOYE, K.
Serum antigens and antibodies in diagnosis of thyroid cancer
Endocrinology (Suppl.) 96 (1975) 131 (Abstract 162)

29 DE GROOT, L.J., HOYE, K., REFETOFF, S., VAN HERLE, A.J., ASTERIS, G.T., ROCHMAN, H.
Serum antigens and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977) 1220-1223

30 DENNEY, J.D., MARTY, R., SCHOR, R.A.
Serum thyroglobulin as an indicator of metastatic well differentiated thyroid carcinoma
J. Nucl. Med. 19 (1978) 678

31 DHOM, G.
Drüsen mit innerer Sekretion
in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, Hrsg.: EDER, M., GEDIGK, P. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1975, 422-423, 432

32 DROLETTE, M.E.
The effect of incomplete follow-up
Biometrics 31 (1975) 135-144

33 ECONOMIDOU, J., KARACOULIS, P., MANOUSOS, O.N., MANESIS, E., KYDONAKIS, A., KOUTRAS, D.A.
Carcinoembryonic antigen in thyroid disease
J. clin. Path. 30 (1977) 878-880

34 EDERER, F., AXTELL, L.M., CUTLER, S.J.
The relative survival rate: a statistical methodology
Nat. Cancer Inst. Monograph 6 (1961) 101-121

35 ÉTIENNE-DECERF, J., WINAND, R.J.
Le dosage des anticorps antithyroglobulines. Comparaison entre trois méthodes immunologiques
Annales d'Endocrinologie 37 (1976) 425-435

36 EWERS, H.R., BROUWERS, H.-P., MERGUET, P., HENGSTEBECK, W.
Nebenwirkungen nach Stimulation der Magensekretion mit Pentagastrin?
Med. Klin. 71 (1976) 19

37 FELDT-RASMUSSEN, U., BECH, K., NIELSEN, H., DATE, J.
Circulating thyroglobulin, anti-thyroglobulin and immune complexes in patients with thyroid disease
Ann. Endocrinol. 38 (1977) 51A

38 FELDT-RASMUSSEN, U., PETERSEN, P.H., DATE, J.
Sex and age correlated reference values of serum thyroglobulin measured by a modified radioimmunoassay
Acta Endocr. 90 (1979) 440-450

39 FELDT-RASMUSSEN, U., BECH, K., DATE, J.
Serum thyroglobulin in patients with toxic and non-toxic goitres compared to sex- and age-matched control subjects
Acta Endocr. 91 (1979) 264-270

40 FELDT-RASMUSSEN, U., PETERSEN, P.H., DATE, J.
Turn-over studies of serum thyroglobulin following subtotal thyreoidectomy of patients with and without autoantibody preoperatively
Acta Endocr., Suppl. 225 (1979) 2

41 FLETCHER, J.R.
Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland. A review of 249 cases
Arch. Surg. 100 (1970) 257-262

42 FRANSSILA, K.
Value of histologic classification of thyroid cancer
Acta Pathol. Microbiol. Scand., Suppl. 225 (1971)

43 FULTHORPE, A.J. ROITT, I.M., DONIACH, D., COUCHMAN, K.
A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications
J. clin. Pathol. 14 (1961) 654-660

44 GARDNER, D.F., ROTHMAN, J., UTIGER, R.D.
Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves' disease: effects of T_3, iodide, J-131 and antithyroid drugs
Clin. Endocrinol. 11 (1979) 585-594

45 GAUTVIK, K.M., NORMANN, T., TEIG, V., WILLE, S.Ö., BRENNHOVD, I.O., CHRISTENSEN, I.
Radioimmunoassay of human calcitonin in serum and tissue from healthy individuals and patients with medullary carcinoma of the thyroid gland
Scand. J. clin. Lab. Invest. 36 (1976) 323-329

46 GEMBICKI, M., KOSOWICZ, J., MURAWSKA, A.
Serum thyroglobulin in patients treated for thyrotoxicosis its prognostic significance
in: Proceedings of the 4th International Symposium on Nuclear Medicine, Hrsg.: ANDRYSEK, O., MESTAN, J.
Univerzita Karlova, Praha 1977, 393-397

47 GLANZMANN, CH., HORST, W.
Therapie des metastasierenden Schilddrüsenadenokarzinoms mit 131-Jod
Erfahrungen bei 103 Patienten aus dem Zeitraum 1963 bis 1977
Strahlentherapie 155 (1979) 223-229

48 GRAZE, K., SPILER, I.J., TASHJIAN, A.H., Jr., MELVIN, K.E.W., CERVI-SKINNER, S., GAGEL, R.F., MILLER, H.H., WOLFE, H.J., DE LELLIS, R.A., LEAPE, L., FELDMAN, Z.T., REICHLIN, S.
Natural history of familial medullary thyroid carcinoma. Effect of a program for early diagnosis
New Engl. J. Med. 299 (1978) 980-985

49 HAGEMANN, J., SCHNEIDER, C., ENGELS, J.
Serum thyroglobulin levels in benign and malignant thyroid diseases
Acta Endocr., Suppl. 208 (1977) 10-11

50 HAGEMANN, J., SCHNEIDER, C.
Control of treatment of differentiated thyroid carcinoma by measurement of thyroglobulin in serum
IAEA - SM - 220/23, 363-368

51 HAMADA, S., ISHIKAWA, N., YOSHII, M., MORITA, R., FUKUNAGA, M., TORIZUKA, K., FUKASE, M.
Roles of circulating carcinoembryonic antigen and calcitonin in diagnosis of medullary thyroid carcinoma: a comparative study
Endocrinol. Japon. 23 (1976) 505-510

52 HASHIZUME, K., FENZI, G., DE GROOT, L.J.
Thyroglobulin inhibition of thyrotropin binding to thyroid plasma membrane
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (1978) 679-685

53 HAZARD, J.B., HAWK, W.A., CRILE, G., Jr.
Medullary (solid) carcinoma of the thyroid - a clinicopathologic entity
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19 (1959) 152-161

54 HEATH III, H., SIZEMORE, G.W.
Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women
J. Clin. Invest. 60 (1977) 1135-1140

55 HEDINGER, CHR.
Thyroid Cancer
UICC Monograph Ser., Vol 12
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1969

56 HEDINGER, CHR., SOBIN, L.
Histological typing of thyroid tumors
International Histological Classification of Tumors, No. 11
World Health Organization, Geneva 1974

57 HEKTOEN, L., SCHULHOF, K.
The precipitin reaction of thyroglobulin
JAMA 80 (1923) 386-387

58 HENNESSY, J.F., WELLS, S.A., Jr., ONTJES, D.A., COOPER, C.W.
A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detecting of medullary carcinoma of the thyroid
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974) 487-495

59 HILLYARD, C.J., STEVENSON, J.C., MAC INTYRE, I.
Relative deficiency of plasma-calcitonin in normal women
The Lancet (1978) 961-962

60 HJORT, T.
Determination of serum-thyroglobulin by a haemagglutination-inhibition test
The Lancet (1961) 1262-1264

61 HJORT, T., PEDERSEN, G.T.
Thyroid antibodies and "thyroglobulin" in the serum in pregnant and parturient women and in newborn infants
The Lancet (1962) 259-263

62 HJORT, T., LAURIDSEN, U.B., PERSSON, I.
Thyroid antibodies and thyroglobulin-like products in serum during antithyroid therapy
Acta med. scand. 188 (1970) 431-437

63 HONBO, K.S., VAN HERLE, A.J., DI STEFANO, J.J., III.
Peripheral metabolism of thyroglobulin in the rat
Clin. Res. 26 (1978) 106 A

64 HOPWOOD, N.J., RABIN, B.S., FOLEY, T.P., Jr., PEAKE, R.L.
Thyroid antibodies in children and adolescents with thyroid disorders
J. Pediatrics 93 (1978) 57-61

65 IWANAGA, T., KOYAMA, H., UCHIYAMA, S., TAKAHASHI, Y., NAKANO, S., ITOH, T., HORAI, T., WADA, A., TATEISHI, R.
Production of several substances by medullary carcinoma of the thyroid
Cancer 41 (1978) 1106-1112

66 IZUMI, M., LARSEN, P.R.
Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis
Metabolism 27 (1978) 449-460

67 JACKSON, C.E., TASHJIAN, A.H., Jr., BLOCK, M.A.
Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families
Ann. Intern. Med. 78 (1973) 845-852

68 KIFFNER, E., BEITINGER, M., LÖHRS, U., SPELSBERG, F.
Das medulläre Schilddrüsenkarzinom
Med. Klin. 72 (1977) 2115-2117

69 KLEIN, E.
Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1969, 17

70 KLEIN, E.
Erkrankungen der Schilddrüse
in: Lehrbuch der Inneren Medizin
Hrsg.: GROSS, R., SCHÖLMERICH, P.
Schattauer, Stuttgart - New York 1977, 722-724

71 KOKOSCHKA, R., ROKA, R., DEPISCH, D., AIGINGER, P., WEISSEL, M., KOLBE, H., KRISCH, K.
Zur biologischen Klassifikation der Struma maligna
Wien. Klin. Wschr. 91 (1979) 605-610

72 KONISHI, J., HERMAN, M.M., KRISS, J.P.
Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-anti-thyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane
Endocrinology 95 (1974) 434-446

73 KOVARIK, J., WOLOSZCZUK, W., LINKESCH, W., PAVELKA, R.
Calcitonin in pregnancy
The Lancet (1980) 199-200

74 KUHLENCORDT, F., KRUSE, H.-P.
Erkrankungen der Nebenschilddrüsen
in: Lehrbuch der Inneren Medizin
Hrsg.: GROSS, R., SCHÖLMERICH, P.
Schattauer, Stuttgart - New York 1977, 727

75 LERMAN, J.
Iodine components of the blood. Circulating thyroglobulin in normal persons and in persons with thyroid disease
J. Clin. Invest. 19 (1940) 555-560

76 LEVINE, G.A., HERSHMAN, J.M., VAN HERLE, A.J., DEFTOS, L.J.
Thyroglobulin and calcitonin in patients with non-toxic goiter
JAMA 240 (1978) 2282-2283

77 LISSITZKY, S., BISMUTH, J., CODACCIONI, J.-L., CARTOUZOU, G.
Congenital goiter with iodoalbumin replacing thyroglobulin and defect of deiodination of iodotyrosines. Serum origin of the thyroid iodoalbumin
J. Clin. Endocr. 28 (1968) 1797-1806

78 LISSITZKY, S.
Thyroglobulin and other iodinated proteins in relation to cancerous thyroid tissue
in: Thyroid cancer, Hrsg.: HEDINGER, C.E.
UICC Monography 12
Springer, New York 1969, 237-242

79 LISSITZKY, S., BISMUTH, J., JAQUET, P., CASTAY, M., MICHEL-BECHET, M., KOUTRAS, D.A., PHARMAKIOTIS, A.D., MOSCHOS, A., PSARRAS, A., MALAMOS, B.
Congenital goiter with impaired thyroglobulin synthesis
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) 17-29

80 LJUNGBERG, O.
On medullary carcinoma of the thyroid
Acta Path. Microbiol. Scand. A, Suppl. 231 (1972)

81 LO GERFO, P., STILLMAN, T., COLACCHIO, D., FEIND, C.
Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer
The Lancet 1 (1977) 881-882

82 LO GERFO, P., LI VOLSI, V., COLACCHIO, D., FEIND, C.
Thyroglobulin production by thyroid cancers
J. Surg. Res. 24 (1978) 1-6

83 LO GERFO, P., COLACCHIO, T., COLACCHIO, D., FEIND, C.
Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin
Cancer 42 (1978) 164-166

84 LO GERFO, P., COLACCHIO, T., COLACCHIO, D., FEIND, C.
Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease
JAMA 241 (1979) 923-925

85 MAZZAFERRI, E.L., YOUNG, R.L., OERTEL, J.E., KEMMERER, W.T., PAGE, C.P.
Papillary thyroid carcinoma. The impact of therapy in 576 patients
Medicine 56 (1977) 171-196

86 MC GREGOR, A.M., MC LACHLAN, S.M., SMITH, B.R., HALL, R.
Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production
The Lancet II (1979) 442-444

87 MELVIN, K.E.W.
The paraneoplastic syndromes associated with carcinoma of the thyroid gland
Annals New York Academy of Sciences (1974) 378-390

88 MENG, W., MENG, S.
Zur diagnostischen Wertigkeit und Indikation der Schilddrüsenautoantikörper bei Schilddrüsenfunktionsstörungen
Z. med. Labor.-Diagn. 19 (1978) 35-37

89 MERELL, M., SHULMAN, L.E.
Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematodes
J. Chron. Dis. 1 (1955) 12-32

90 MILHAUD, G., BENEZECH-LEFEVRE, M., MOUKHTAR, M.S.
Deficiency of calcitonin in age related osteoporoses
Biomedicine 29 (1978) 272-276

91 MONACO, F., GRIMALDI, S., DOMINICI, R., ROBBINS, J.
Defective thyroglobulin synthesis in an experimental rat thyroid tumor: iodination and thyroid hormone synthesis in isolated tumor thyroglobulin
Endocrinology 97 (1975) 347-351

92 MONACO, F., ANDREOLI, M.
Defective thyroglobulin biosynthesis in thyroid tumor
Ann. Radiol. (Semaine des hopitaux) 20 (1977) 735-738

93 MULDER, H., SU, C.A.P.F.
Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 479-482

94 NETELENBOS, J.C.
The pentagastrin test in diagnosis and follow-up of medullary carcinoma of the thyroid
Neth. J. Med. 18 (1975) 254-261

95 NEVILLE, A.M., LAURENCE, D.J.R.
Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA): the present position and proposals for future investigation
Int. J. Cancer 14 (1974) 1-18

96 OCHI, Y., HACHIYA, T., YOSHIMURA, M., MIYAZAKI, T., MAJIMA, T., KAIMATSU, I., TAKAHASHI, H.
Radioimmunoassay for estimation of thyroglobulin in human serum
Endocrinol. Japon. 22 (1975) 351-356

97 OKERLUND, M.D., CARPENTER, G.
Plasma thyroglobulin radioimmunoassay in various thyroid disorders
Endocrinology (Suppl.) 96 (1975) 131 (Abstract 161)

98 OKERLUND, M.D., SOMMERS, J., CHUCK, B., LAM, E., GALANTE, M., HUNT, T.
Isotopic and serologic detection of thyroid cancer: J-131 scanning and serum thyroglobulin radioimmunoassay in 100 patients
J. Nucl. Med. 19 (1978) 678

99 OSOTIMEHIN, B., BLACK, E.G., HOFFENBERG, R.
Thyroglobulin concentration in neonatal blood: a possible test for neonatal hypothyroidism
Br. Med. J. 2 (1978) 1467-1468

100 OSWALD, A.
Die Eiweißkörper der Schilddrüse
Z. Physiol. Chem. 27 (1899) 14-19

101 OWEN, C.A., Jr., MC CONAHEY, W.M., CHILDS, D.S., Jr., MC KENZIE, B.F.
Serum "thyroglobulin" in thyroidal carcinoma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 20 (1960) 187-204

102 PACINI, F., PINCHERA, A., GRASSO, L., GIANI, C., DOVERI, F., BASCHIERI, L.
Serum thyroglobulin in various thyroid disorders
Ann. Endocrinol. 38 (1977) 51 A

103 PARTHEMORE, J.G., DEFTOS, L.J.
Calcitonin secretion in normal human subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 (1978) 184-188

104 PATERSON, R., TOD, M.
The presentation of the results of cancer treatment
Brit. J. Radiol. 23 (1950) 146-150

105 PEARSE, A.G.E., WELBOURN, R.B.
The apudomas
Br. J. Hosp. Med. 10 (1973) 617-624

106 PEZZINO, V., COZZANI, P., FILETTI, S., GALBIATI, A., LISI, E., SQUATRITO, S., VIGNERI, R.
A radioimmunoassay for human thyroglobulin: methodology and clinical applications
Europ. J. Clin. Invest. 7 (1977) 503-508

107 PEZZINO, V., VIGNERI, R., SQUATRITO, S., FILETTI, S., CAMUS, M., POLOSA, P.
Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (1978) 653-657

108 PFANNENSTIEL, P.
Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Grosse, Berlin 1979

109 PINCHERA, A., MARIOTTI, S., VITTI, P., TOSI, M., GRASSO, L., PACINI, F., BUTI, R., BASCHIERI, L.
Interference of serum thyroglobulin in the radioassay for serum antithyroglobulin antibodies
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977) 1077-1088

110 PINCHERA, A., FENZI, G.F., BARTALENA, L., CHIOVATO, L., MARCOCCI, C., PACINI, F.
Thyroid antigens involved in autoimmune thyroid disorders
in: Autoimmunity in Thyroid Diseases
Hrsg.: KLEIN, E., HORSTER, F.A.
Schattauer, Stuttgart - New York 1979, 49-67

111 POCHIN, E.E.
Diagnosis of thyroid cancer
in: Rational Diagnosis of Thyroid Disease
Hrsg.: HÖFER, E.
Egermann, Wien 1977, 169-178

112 RAUE, F., MINNE, H., SCHÄFER, D., ZIEGLER, R.
Die Kalzitoninbestimmung in der Klinik
Münch. med. Wschr. 119 (1977) 219-224

113 RAUE, F., HOLZ, G., MINNE, H., ZIEGLER, R.
Beobachtungen zum medullären Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom)
Therapiewoche 28 (1978) 1060-1065

114 REINERS, CHR., STEURER, TH., BÖRNER, W., MOLL, E.
Erste Ergebnisse mit einem industriell hergestellten Radioimmunoassay für Thyreoglobulin
Untersuchungen an Patienten vor und nach Resektion blander Strumen sowie an Schilddrüsenkarzinom-Patienten
Tagung "Schilddrüse 1979" Homburg/Saar 11.10.-13.10.1979

115 REINERS, CHR.
Diskussionsbemerkungen zu BOTSCH, E., SCHULZ, E., LOCHNER, B., GLATZ, J.: Der Wert der Serum-Thyreoglobulinbestimmung beim metastasierenden Schilddrüsenkarzinom
in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 14. Band/Teil 2, Hrsg.: HÖFER, R., BERGMANN, H. Egermann, Wien 1980, 582-585

116 REINERS, CHR., STEURER, TH., MOLL, E., BÖRNER, W.
Zur Prognose des Schilddrüsenmalignoms: Korrekte statistische Analyse als Voraussetzung der Vergleichbarkeit von Überlebenszeiten
in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 14. Band/Teil 1, Hrsg.: HÖFER, R., BERGMANN, H. Egermann, Wien 1980, 225-232

117 REINERS, CHR., BÖRNER, W.
Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms
Nuklearmediziner 3 (1980) 193-210

118 REINERS, CHR., BÖRNER, W., BAUM, K., STOCK, K.D., MOLL, E.
Spezifische und unspezifische Tumormarker zur Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms
18. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin, Nürnberg, 9.-12.9.1980

119 REINWEIN, D.
Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome
Therapiewoche 27 (1977) 4742-4750

120 REYNOSO, G., CHU, T.M., HOLYOKE, D., COHEN, E., NEMOTO, T., WANG, J.-J., CHUANG, J., GUINAN, P., MURPHY, G.P.
Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers
JAMA 220 (1972) 361-365

121 RICCABONA, G.
Strahlentherapie und nuklearmedizinische Maßnahmen bei Malignomen der Schilddrüse
Therapiewoche 29 (1979) 3448-3462

122 RIESCO, G., BERNAL, J., SANCHEZ-FRANCO, F.
Thyroglobulin defect in a human congenital goiter
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974) 33-41

123 ROBBINS, J.
Thyroglobulin in serum after J-131 therapy.
I. salting out
J. Biol. Chem. 208 (1954) 377-386

124 ROCHMAN, H., DE GROOT, L.J., RIEGER, C.H.L., VARNAVIDES, L.A., REFETOFF, S., JOUNG, J.I., HOYE, K.
Carcinoembryonic antigen and humoral antibody response in patients with thyroid carcinoma
Cancer Res. 35 (1975) 2689-2692

125 ROITT, I.M., TORRIGIANI, G.
Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum
Endocrinology 81 (1967) 421-429

126 SALABÉ, G.B., FONTANA, S., ANDREOLI, M.
Radioimmunoassay for human antithyroglobulin antibodies. I. The relationship between tanned cell haemagglutination and a double antibody technique
Hormones 3 (1972) 1-13

127 SAMAAN, N.A., HILL, C.S., Jr., BECEIRO, J.R., SCHULTZ, P.N.
Immunoreactive calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid and in maternal and cord serum
J. Lab. Clin. Med. 81 (1973) 671-681

128 SAMAAN, N.A., ANDERSON, G.D., ADAM-MAYNE, M.E.
Immunoreactive calcitonin in the mother, neonate, child, and adult
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975) 622-625

129 SCHATZ, H.
Methodik und Wertigkeit der Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern
Der Nuklearmediziner 2 (1979) 40-51

130 SCHERBAUM, W.A., ROSENAU, K.O., SEIF, F.J.
Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen und Thyreoglobulin beim Morbus Basedow und anderen Erkrankungen
Med. Welt 30 (1979) 1401-1406

131 SCHLEUSENER, H., JOSEPH, K., MAHLSTEDT, J., KOTULLA, P., BOGNER, U., WENZEL, B., MEINHOLD, H.
Unterscheidung der immunogenen diffusen hyperthyreoten Struma (M. Basedow) von der Struma mit disseminiertem autonomen Gewebe - vorläufige Ergebnisse
Nuc. Compact 10 (1979) 222-226

132 SCHNEIDER, A.B., FAVUS, M.J., STACHURA, M.E., ARNOLD, J.E., YUN RYO, U., PINSKY, S., COLMAN, M., ARNOLD, M.J., FORHMAN, L.A.
Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation
Ann. Int. Med. 86 (1977) 29-34

133 SCHNEIDER, A.B., PERVOS, R.
Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 (1978) 126-137

134 SHIMAOKA, K., VAN HERLE, A.J., DINDOGRU, A.
Thyrotoxicosis secondary to involvement of the thyroid with malignant lymphoma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 (1976) 64-68

135 SHLOSSBERG, A.H., JACOBSON, J.C., IBBERTSON, H.K.
Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma
Clin. Endocrinology 10 (1979) 17-27

136 SIPPLE, J.H.
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland
Am. J. Med. 31 (1961) 163-166

137 SIZEMORE, G.W., CARNEY, J.A., HEATH III, H.
Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: a 5-year experience (1971-1976)
Surg. Clinics North Am. 57 (1977) 633-645

138 SOTO, R.J., IMAS, B., BRUNENGO, A.M., GOLDBERG, D.
Endemic goiter in Misiones, Argentina: pathophysiology related to immunological phenomena
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27 (1967) 1581-1587

139 STATISTISCHES JAHRBUCH
der Bundesrepublik Deutschland
Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 1978

140 TAKEDA, Y., KRISS, J.P.
Radiometric measurement of thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex in human serum
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 (1977) 46-55

141 TANG FUI, S., HOFFENBERG, R., MAISEY, M.N., BLACK, E.
Serum thyroglobulin concentration and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation
Br. Med. J. 2 (1979) 298-300

142 TELENIUS-BERG, M.
Diagnostic studies in medullary carcinoma of the thyroid. New methods for early diagnosis in families with Sipple's syndrome
Acta Med. Scand., Suppl. 597 (1976)

143 THOMAS-MORVAN, C., NATAF, B., TUBIANA, M.
Thyroid proteins and hormone synthesis in human thyroid cancer
Acta Endocr. 76 (1974) 651-669

144 TORRIGIANI, G., DONIACH, D., ROITT, I.M.
Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease
J. Clin. Endocr. 29 (1969) 305-314

145 TOVERUD, S.U., COOPER, C.W., MUNSON, P.L.
Calcium metabolism during lactation: elevated blood levels of calcitonin
Endocrinology 103 (1978) 472-479

146 TRAVIS, J.C., LINDALL, A.W., ZAK, S.J., GLEASON-JORDAN, I.O., SKOWSKY, W.R., HELMAN, E.
Hormones and calcium metabolism. II. Calcitonin
Scientific Newsletters 3 (1978) No. 11-12

147 ULLER, R.P., VAN HERLE, A.J., CHOPRA, I.J. (intr. by BROWN, J.)
Comparison of alterations in circulating thyroglobulin (Tg), triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin (TSH)
Clin. Res. 21 (1973) 206

148 ULLER, R.P., VAN HERLE, A.J.
Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (1978) 747-755

149 ULLRICH, K.J.
Niere
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Hrsg.: KEIDEL, W.D.
Georg Thieme, Stuttgart 1975, 10-9,16

150 VALENTA, L., LISSITZKY, S., AQUARON, R.
Thyroglobulin-iodine in thyroid tumors
J. Clin. Endocr. 28 (1968) 437-441

151 VALENTA, L., KYNCL, F., NIEDERLE, B., JIROUSEK, L.
Soluble proteins in thyroid neoplasia
J. Clin. Endocr. 28 (1968) 442-450

152 VALENTA, L., LISSITZKY, S., ROQUES, M. ROLLAND, M.
A comparison of thyroglobulins from normal and carcinomatous thyroid tissues
in: Thyroid Cancer, Hrsg.: HEDINGER, C.E.
UICC Monography 12
Springer, New York 1969, 234-237

153 VALENTA, L.
Radioiodine-labeled proteins in the serum of patients treated with J-131 for thyroid disease
Endocrinologia experimentalis 5 (1971) 127-142

154 VALENTA, L.J.
Thyroid peroxidase, thyroglobulin, cAMP and DNA in human thyroid
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 (1976) 466-469

155 VALENTA, L.J., MICHEL-BÉCHET, M.
Ultrastructure and biochemistry of thyroid carcinoma
Cancer 40 (1977) 284-300

156 VAN HERLE, A.J., ULLER, R.P., MATTHEWS, N.L., BROWN, J.
Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum
J. Clin. Invest. 52 (1973) 1320-1327

157 VAN HERLE, A.J., ULLER, R.P.
Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas
J. Clin. Invest. 56 (1975) 272-277

158 VAN HERLE, A.J., CHOPRA, I.J., HERSHMAN, J.M., HORNABROOK, R.W.
Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 (1976) 512-516

159 VAN HERLE, A.J.
Serum thyroglobulin level in patients with differentiated thyroid carcinoma
Ann. Radiol. (Semaine des hopitaux) 20 (1977) 743-745

160 VAN HERLE, A.J., VASSART, G., DUMONT, J.E.
Control of thyroglobulin synthesis and secretion (First of two parts)
N. Engl. J. Med. 301 (1979) 239-249

161 VAN HERLE, A.J., VASSART, G., DUMONT, J.E.
Control of thyroglobulin synthesis and secretion (Second of two parts)
N. Engl. J. Med. 301 (1979) 307-314

162 WAHL, H.M., SCHMIDT-GAYK, H., WAHL, R., CORDES, D., LIMBACH, H.J.
Serum calcitonin in medullary thyroid carcinoma: circadian variation and response to pentagastrin
Tumor Diagnostik 2 (1980) 85-88

163 WALTER, E.
Biomethematik für Mediziner
Teubner, Stuttgart 1975

164 WALTER, E.
Persönliche Mitteilung

165 WEISBECKER, L.
Hormone
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Hrsg.: KEIDEL, W.D.
Georg Thieme, Stuttgart 1975, 8-7,12,20,21,22

166 WEISS, L., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E.
Hormone
in: Physiologische Chemie, Hrsg.: HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1975, 612-622

167 WILLIAMS, E.D., BROWN, C.L., DONIACH, I.
Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma on the thyroid
J. clin. Path. 19 (1966) 103-113

168 WILLIAMS, E.D.
Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid
J. clin. Path. 19 (1966) 114-118

169 WILLIAMS, E.D., KARIM, S.M.M., SANDLER, M.
Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea
The Lancet 1 (1968) 22-23

170 WOOLNER, L.B.
Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis
Semin. Nucl. Med. 1 (1971) 481-502

L E B E N S L A U F

NAME	Karl-Theodor Günter S t e u r e r
GEBURTSTAG	30. April 1955
GEBURTSORT	Ansbach
ELTERN	Dr.med. Günter Steurer, Internist Johanna Steurer, geb. Hirschböck, Hausfrau
GESCHWISTER	Anton und Ulrich Steurer
STAATSANGEHÖRIGKEIT	Deutsch
FAMILIENSTAND	Ledig
SCHULBILDUNG	1961 Volksschule Ansbach 1965 Humanistisches Gymnasium Carolinum Ansbach 1974 Reifeprüfung
GRUNDWEHRDIENST	1975 (4 Monate)
STUDIUM	1975 Medizinstudium an der Universität Würzburg 1977 Ärztliche Vorprüfung 1978 Erster Teil des Staatsexamens 1980 Zweiter Teil des Staatsexamens 1981 Dritter Teil des Staatsexamens 27. April 1981 Approbation
MOMENTANE TÄTIGKEIT	Im Juni 1981 als Praxisvertreter bei Dr.med. H. Seizinger, Weidenbach, tätig Ab 6. Juli 1981 Ableistung des Restgrundwehrdienstes

Theo Steurer

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a